Aus dem Sonderbereich Physik und Strahlenschutz (Biophysik)
der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin
und physikalische Therapie
(Direktor: Prof. Dr. Karl Oeff)
am Klinikum Steglitz der Freien Universität
Berlin

PHYSIKALISCH-CHEMISCHE UND TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON KOLLOIDALEM THORIUMDIOXID ($^{232}ThO_2$)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Raimund Hirschberg
aus Wuppertal

1979

Aus dem Sonderbereich Physik und Strahlenschutz (Biophysik)
der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin
und physikalische Therapie
(Direktor: Prof.Dr. Karl Oeff)
am Klinikum Steglitz der Freien Universität
Berlin

PHYSIKALISCH-CHEMISCHE UND TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON KOLLOIDALEM THORIUMDIOXID ($^{232}ThO_2$)

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Raimund Hirschberg
aus Wuppertal

Referent: Prof.Dr. phil.nat. A. KAUL
Korreferent: Prof.Dr. Ing. D. FROST

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 5. November 1979

I N H A L T

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 7

2. UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON ^{232}TH-FOLGEPRODUKTEN IN EINER THO_2-SUSPENSION ("IN-VITRO-KINETIK") 12

2.1. Herstellungsprozess und Suspension 12

2.2. Mechanische Trennung der Suspension in Dispersionsmittel und Dispersoide 13

2.3. Aktivitätsmessungen 14

2.3.1. Beschreibung des Spektrometers und Energiekalibrierung 14

2.3.2. Füllhöhenabhängige Aktivitätskalibrierung 14

2.3.3. Probenmessungen 18

2.4. Aktivitätsverteilung und Aktivitätsverhältnisse in der Thorotrastsuspension 20

2.4.1. Abschätzung des anteiligen Volumens der Dispersoide an der Suspension 20

2.4.2. Ra-228-Aktivität im Dispersionsmittel 21

2.4.3. Berechnung des Aktivitätsverhältnisses Ac-228/Ra-228 im Dispersionsmittel 21

2.4.4. Ac-228-Aktivität im Dispersionsmittel 24

2.4.5. Th-228-Aktivität im Dispersionsmittel 24

2.4.6. Ra-224-Aktivität im Dispersionsmittel 25

2.4.7. Pb-212-Aktivität im Dispersionsmittel 27

2.4.8. Ra-228- und Ac-228-Aktivität in den Dispersoiden 30

2.4.9. Berechnung des Beginns der Einstellung des Gleichgewichtes Ra-224/Th-228 in den Dispersoiden 31

2.4.10. Th-228-Aktivität der Dispersoide 32
2.4.11. Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 in den Dispersoiden 33
2.4.12. Pb-212-Aktivität in den Dispersoiden 33
2.4.13. Aktivitätskonzentrationen und Aktivitätsverhältnisse in der Thorotrastsuspension (Übersichtüber die Ergebnisse) 34
2.4.14 Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleiche 35

3. UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON KOLLOIDALEM ThO_2 UND Th-232-FOLGEPRODUKEN AM HUND (IN-VIVO-KINETIK) 38
3.1. Versuchstier, Versuchstierhaltung, Planung des Tierversuchs 39
3.2. Meßtechnik und Ganzkörpermeßanlage 40
3.2.1. Gesamtkörpermeßanlage 40
3.2.2. Kalibrierung der Gesamtkörpermeßanlage mit einem Hundephantom 42
3.2.3. Gesamtkörpermessungen des Hundes nach Thorotrastapplikation 47
3.2.4. Prüfung des konstruierten Phantoms 48
3.3. Berechnungen zur Ganzkörperkinetik nach Thorotrastapplikation 49
3.3.1. Berechnung der Ra-228-Elimination 49
3.3.2. Kinetik des Ra-224 51
3.4. Diskussion der Gesamtkörperbefunde und Literaturvergleiche 54

4. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AKTIVITÄTSVERTEILUNG 140 TAGE NACH THOROTRASTAPPLIKATION AN DEN ORGANEN DES VERSUCHSHUNDES 56
4.1. Methodik 56
4.2. Bestimmung der Aktivitätskonzentration von Th-228 in verschiedenen Organen des Tieres 57
4.3. Bestimmung der Pb-212-Aktivitätskonzentrationen verschiedener Organe 59

4.3.1. Pb-212-Aktivität im Blut 59
4.3.2. Pb-212-Aktivität in Lungen und Nieren 59
4.4. Berechnung der Aktivitätsverhältnisse Ra-224/Th-228 und Pb-212/Th-228 verschiedener Organe 61
4.4.1. Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 in Leber, Milz, Nieren und Lungen 63
4.4.2. Aktivitätsverhältnis Pb-212/Th-228 in Leber und Milz 65
4.4.3. Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 im markfreien Skelett 66
4.5. Ra-228-Aktivität im Skelett 67
4.6. Ra-228-Aktivität in Leber und Milz 68
4.7. Ra-224-Aktivität im Blut 68
4.8. Bi-212-Aktivität für Leber und Milz 69
4.9. Th-232-Aktivität einzelner Organe 72
4.10. Zusammenfassung der Aktivitätsverhältnisse der Organe 140 Tage nach ThO_2-Applikation am Hund, Literaturvergleiche 72
4.11. Diskussion der Organbefunde 75

5. HISTOLOGISCHE UND HISTOAUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ORGANEN DES VERSUCHSHUNDES 140 TAGE NACH THOROTRASTAPPLIKATION 81
5.1. Histologie: Methodik und Befunde 81
5.2. Histoautoradiographie: Methodik und Befunde 82
5.2.1. Herstellung und Bearbeitung der Autoradiogramme 82
5.2.2. Ermittlung der Konglomeratgrößenverteilung in Leber und Milz 83
5.2.3. Ermittlung der Alpha-Bahnspurdichten in Leber und Milz 90
5.3. Diskussion der histologischen und autoradiographischen Befunde, Literaturvergleiche 96

A N H A N G

FEHLERBETRACHTUNGEN UND FEHLERRECHNUNG 100

LITERATURVERZEICHNIS 111

LEBENSLAUF 115

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Durch den steigenden Einsatz von radioaktiven Stoffen in Wissenschaft und Technik, sowie in der klinischen Diagnostik und Therapie und als Folge davon durch die Strahlenexposition der Umwelt gewinnt die Frage nach der Wirkung inkorporierter radioaktiver Stoffe zunehmend an Bedeutung. Ihre Beantwortung erfordert genaue Kenntnisse über die biophysikalische Strahlenwirkung und -sofern von Bedeutung- über den Synergismus einer chemischen Irritation des Organismus nach Inkorporation von Radionukliden.

Die Beantwortung der Frage nach der biologischen Langzeitwirkung inkorporierter radioaktiver Stoffe begann mit der Untersuchung der sogenannten Radiumvergiftungsfälle (u.a. BLUM 1924 und RAJEWSKI 1936). Von besonderer Bedeutung hierfür erwiesen sich später die Untersuchungen an den sogenannten Thorotrastpatienten. Hierbei handelt es sich um Patienten, die vor allem in den Jahren 1930 bis 1945 zu röntgendiagnostischen Zwecken eine kolloidale Suspension von Thoriumdioxid (Thorotrast ^{R}) verabreicht bekamen. In den folgenden Jahren bis heute wurden zahlreiche Fälle beschrieben, in denen es zu malignen Entartungen kam, die mit Thorotrast in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Dieser Umstand begründet wohl, daß dem Thorotrastproblem in mehreren Arbeitsgruppen in der Welt besonderes Interesse entgegengebracht wird. Einerseits besteht die Möglichkeit, postmortal Organe von Thorotrastpatienten zu untersuchen, andererseits können Untersuchungen an Patientenkollektiven zur Beantwortung der Frage nach der Korrelation zwischen Strahlendosis und Strahlenwirkung beitragen (follow-up-Studien). Erschwert wird die Untersuchung der Thorotrastwirkung durch die Natur des Kolloids als Fremdkörper (Nicht-Strahlenwirkung) und durch die Strahlung des Th-232 und seiner Folgeprodukte (vergl. Tab. 1./1), die sich nach der Applikation der Suspension verschieden verhalten.

Als Voraussetzung für das Verständnis der Biokinetik von

kolloidalem $^{232}ThO_2$ und seiner Folgeprodukte soll deshalb Gegenstand dieser Arbeit die Untersuchung der "in-vitro-Kinetik" einer Thorotrastsuspension sein, sowie die Beantwortung der Frage nach der "in-vivo-Kinetik" und der Aktivitätsverteilungen von Th-232 und Folgeprodukten im Tierversuch am Hund.

Isotop	HWZ	Energie (MeV)		Emiss.-wahrsch.(%)	Gammastrahlen-Energie (MeV)	Emiss.-wahrsch. (%)
		Alpha	ß			
Th-232	$1,4.10^{10}$ a	3.98	-	100	-	-
Ra-228	5,84 a	-	0,012	100	-	-
Ac-228	6,1 h	-	0,46	13	0,058	59 - 70
			0,66	8	0,098	4 - 5,5
			1,15	53	0,128	3,4-10.6
			1,72	7	0,184	6 - 10
			1,85	9	0,209	4
			2,18	10	0,270	3 -3,1
					0,328	3,2-3,3
					0,337	9,2-12,5
					0,410	1,1-2,4
					0,458	3,5-21,5
					0,790	4,5
					0,831	1,6
					0,908	23 - 25
					0,963	4 - 19
					1,587	12
					1,640	6,5

Tab: 1./1 Teil 1

Isotop	HWZ	Energie (MeV) Alpha	Energie (MeV) ß	Emiss.-wahrsch. (%)	Gammastrahlen-energie (MeV)	Emiss.-wahrsch. (%)
Th-228	1,9 a	5,39 5,42	-	28 72	0,084	1,6 - 2,2
Ra-224	3,64 d	5,19 5,49 5,68	-	0,4 4,6 95	0,240	3 - 4,6
Rn-220	54,5 s	6,28	-	100	-	-
Po-216	0,16 s	6,77	-	100	-	-
Pb-212	10,6 h	-	0,331 0,561	88 12	0,117 0,175 0,238 0,300	0 - 2 1 36 - 47 3,2 - 5
Bi-212	60,5 m	5,60 5,62 5,77 6,05 6,09	- 2,25	0,37 0,03 0,68 23,8 9,17 66,3	0,040 0,720 0,768 1,050 1,340 1,610 1,800 2,200	0 -1,3 6,6 -12,6 10,4-10,9 3,6-3,7 3,0-3,4 1,7-4,7 3,3-4,7 1,7-1,8
Po-212	3.10^{-7} s	8,78	-	66,3	-	-

Tab: 1./1 Teil 2

Isotop	HWZ	Energie (MeV) Alpha	ß	Emiss.-wahrsch. (%)	Gammastrahlen-Energie (MeV)	Emiss.-wahrsch.(%)
Tl-208	3,1 s	-	1,79	33,7	0,278	2,5-3,5
					0,510	8,8-11
					0,581	26,9-31
					0,860	4 -5,25
					2,620	33,7-36

Tab. 1./1: Quanten- und Korpuskelenergien und deren Emissionswahrscheinlichkeiten beim Zerfall von Th-232 und seinen Folgeprodukten

2. UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON ^{232}TH-FOLGEPRODUKTEN IN EINER ThO_2-SUSPENSION ("IN-VITRO-KINETIK")

Während für thoriumhaltiges Erz als Ausgangsprodukt zur Gewinnung von ThO_2 radioaktives Gleichgewicht zwischen Th-232 und seinen Folgeprodukten angenommen werden kann, ist diese Voraussetzung für die Thorotrastsuspension auf Grund des Herstellungsprozesses nicht gegeben.

2.1. Herstellungsprozess und Suspension

Thoriumdioxid wird aus Monazitsand hergestellt, aus dem Thorium zunächst als Phosphat (Fällung mit Phosphorsäure), dann als Oxalat gewonnen wird (WIEDEMANN 1965). In einem thermischen Prozess geht das Oxalat in ThO_2 über. Hierbei ist mit Verlust an Rn-220 (Thoron) zu rechnen.
ThO_2 wird mit Hilfe von verdünnter Salzsäure in die kolloidale Form überführt. Die mittlere Teilchengröße beträgt 5,5 nm (KAUL 1969). Durch Zusatz von einer Mischung von Salzsäure und Dextrin wird eine Stabilisierung erreicht. Nach Einstellen eines pH-Wertes von 8,1-8,3 und Zugabe von p-Oxibensoesäureäthylester zur Konservierung wird die Suspension in Ampullen abgefüllt und sterilisiert.

Während des Herstellungsprozesses wird das radioaktive Gleichgewicht des Erzes gestört. So kommt es bei der Fällung von Th-Oxalat zur weitgehenden Eliminierung von Ra-228. KAUL machte die Annahme, daß zum Zeitpunkt der Inkorporierung von Thorotrast bei Patienten zwar radioaktives Gleichgewicht zwischen Th-232 und Th-228 herrschte, Ra-228 jedoch eliminiert war und nur Ra-224 mit seinen Folgeprodukten und seinem Precursor Th-228 im Gleichgewicht vorlag (KAUL 1969).

Als kolloidale Suspension besitzt das Thorotrast einen Dispersoidanteil sowie einen Anteil als Dispersionsmittel. Nach Applikation (intravenöser Injektion) von Thorotrast ist anzu-

nehmen, daß die Dispersoidfraktion von phagozytoseaktiven Zellen retiniert wird und sich somit verschieden von dem Dispersionsmittel verhält. So fand schon LEIPERT, daß der weitaus größte Teil des injizierten Kolloids in den RHS-Organen Leber und Milz des Kaninchens gespeichert wird (LEIPERT 1933). Diese Befunde wurden u.a. von RUNDO und KAUL an Thorotrastpatienten bestätigt und quantifiziert (RUNDO 1957, KAUL 1963).

Wegen dieser unterschiedlichen Verteilung der beiden Fraktionen des Thorotrasts und der daraus resultierenden Strahlenexposition der entsprechenden Organe war es von besonderem Interesse, festzustellen, wie hoch die Aktivitätsanteile der Th-232-Tochterprodukte in diesen beiden Thorotrastfraktionen ist.

2.2. Mechanische Trennung der Suspension in Dispersionsmittel und Dispersoide durch Ultrazentrifugation

Zur Trennung der Fraktionen der zum Zeitpunkt der Untersuchung etwa 2 Jahre alten Suspension wurden 4 Zentrifugenröhrchen mit je 2 ml Thorotrast gefüllt. Die Trennung selbst wurde in einer Ultrazentrifuge bei $4{,}3 \cdot 10^4$ Upm, entsprechend 10^5 g, während 10 Minuten durchgeführt, wobei die An- und Auslaufzeit zusammen 15 Minuten betrugen. Vom klaren Überstand einer jeden Probe wurden 0,6 ml in ein Meßröhrchen überführt und als aliquote Dispersionsmittelfraktion betrachtet. Diese Probe wurde unmittelbar der gammaspektrometrischen Messung zugeführt. Der Niederschlag nach Zentrifugation der vier Röhrchen wurde mit bidestilliertem Wasser aufgenommen und zum Zwecke des Auswaschens der Dispersionsmittelreste erneut zentrifugiert. Das Spülwasser wurde anschliessend dekantiert und einer Kontrollmessung unterzogen. Dieser Waschvorgang wurde insgesamt dreimal wiederholt, bis das Spülwasser eine gegenüber dem Nulleffekt vernachlässigbare Zählrate in der gammaspektrometrischen Kontrollmessung aufwies. Der feste Niederschlag dieser 4 Proben wurde als Dispersoidfraktion angesehen und gammapektrometrisch gemessen.

2.3. Aktivitätsmessungen

2.3.1. Beschreibung des Spektrometers und Energiekalibrierung

Der Meßplatz bestand aus einem 3"ø x 3" - NaJ(Tl)-Bohrloch-Einkristall mit Photomultiplier. Der Detektor war über einen Linearverstärker mit einem Vielkanalimpulshöhenanalysator verbunden. Zur Energiekalibrierung (Energie-Kanal-Zuordnung) wurden Gammastrahlenspektren von 15 verschiedenen Radionukliden aufgenommen. Sie emittieren Gammaquanten von 59,5 keV bis 2615 keV. Die Energiekalibrierungsgerade ergab durch lineare Regression

$$E = 3{,}35\ K - 99{,}24$$

(E = Energie (keV), K = Kanalzahl (SKT))

mit einem Korrelationskoeffizienten r

$$r = 0.998$$

Die Energiekalibrierung wurde vor jeder Messung kontrolliert und bei Abweichungen wurde ein Energieabgleich durch Veränderung der Hochspannungseinstellung am Photomultiplier durchgeführt.

2.3.2. Füllhöhenabhängige Aktivitätskalibrierung

Da die Probenmessungen in den beiden Energiebereichen der Th-232-Tochternuklide Ac-228 und Tl-208 durchgeführt werden sollten, wurden für beide Energiebereiche Kalibrierungsfaktoren ermittelt, die eine Zuordnung der gemessenen Zählrate zu den entsprechenden Aktivitäten ermöglicht.

Es wurden verschiedene Kalibrierlösungen von Th-232 und Th-228 (Fa. Amersham Buchler) verwendet, die sukzessive mit bidestiliertem Wasser aufgefüllt wurden. So wurden unterschied - liche Kalibrierungsfaktoren ermittelt, die die Änderung der

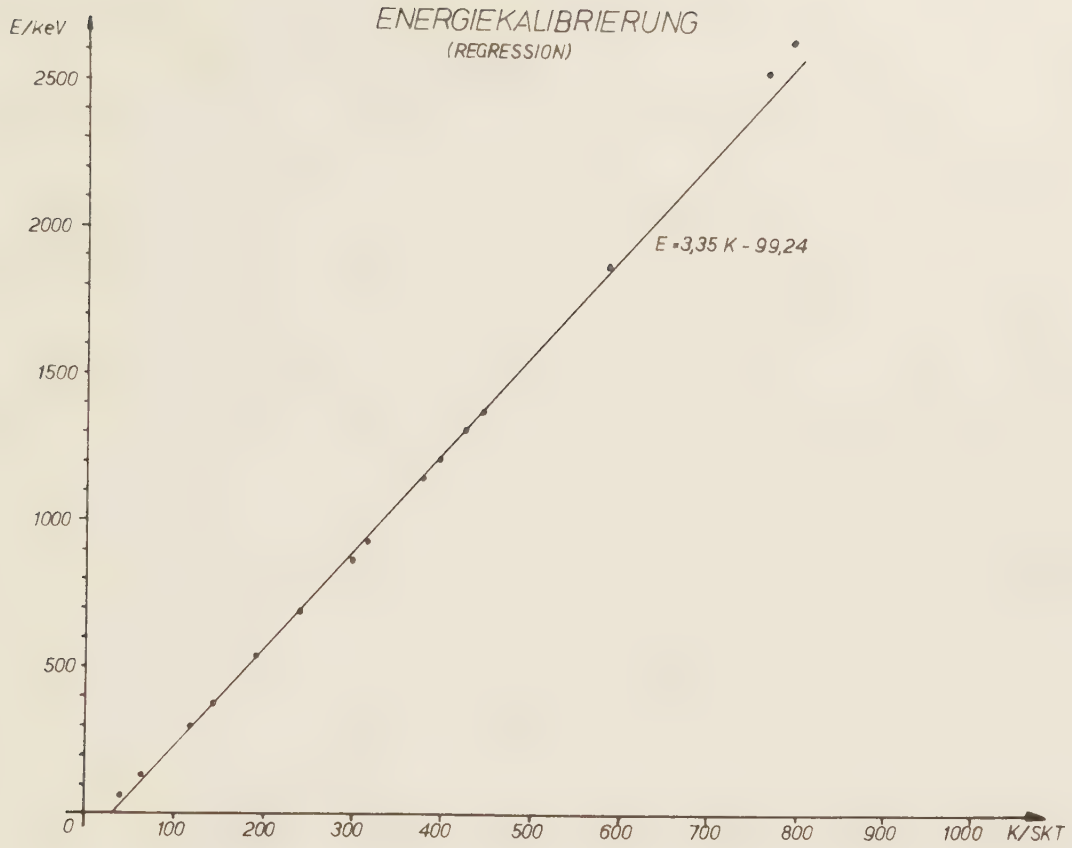


Abb. 2.3.1/1: Regressionsgerade zur Energiekalibrierung

Meßgeometrie mit der Füllhöhe der Probe im Bohrloch berücksichtigten.

Begriffsbestimmungen:

Z_1 = nulleffektkorrigierte Zählrate im Tl-208-Energiebereich

Z_2^* = nulleffektkorrigierte Streuquantenzählrate des Tl-208 im Ac-228-Energiebereich

Z_2^{**} = nulleffektkorrigierte Zählrate im Ac-228-Energiebereich der Th-232-Kalibrierlösungen

Z_2 = nulleffektkorrigierte Zählrate, die dem Ac-228 der Th-232-Lsg. zuzuordnen ist

$A(Th\text{-}228)$ = Th-228-Aktivität der Th-228-Kalibrierlösungen

$A(Th\text{-}232)$ = Th-232-Aktivität der Th-232-Kalibrierlösungen

$K_1, \overline{K}_1$ = Kalibrierfaktor für Th-228 im Tl-208-Energiebereich und sein arithm. Mittel

$K_2, \overline{K}_2$ = Kalibrierfaktor für Ra-228 im Ac-228-Energiebereich und sein arithm. Mittel.

Der Kalibrierfaktor K_1 für Th-228 im Tl-208-Energiebereich ergibt sich als

$$K_1 = \frac{A(Th\text{-}228)}{Z_1} \quad (pCi \cdot min)$$

bzw.

$$K_1 = \frac{A(Th\text{-}232)}{Z_1} \quad (pCi \cdot min)$$

Für die Füllhöhe der Dispersoidprobe von 2,7 cm ergab sich

$$\overline{K}_1 = 25{,}3 \ +/- \ 0{,}5 \ pCi \cdot min$$

und für die der Dispersionsmittelprobe von 1,1 cm

$$\overline{K}_1 = 24{,}2 \ +/- \ 0{,}5 \ pCi \cdot min$$

Für die Berechnung des Kalibrierfaktors K_2 von Ac-228 wurde zunächst ein Streufaktor f definiert, der die Compton-Streuung der 2.62 MeV-Quanten (Tl-208) der Probe im Detektor berücksichtigt:

$$f = \frac{Z^*_2}{Z_1}$$

Er wurde aus Messungen der Th-228-Kalibrierlösungen ermittelt. Der Kalibrierfaktor K_2 für den Ac-228-Energiebereich ergibt sich dann zu:

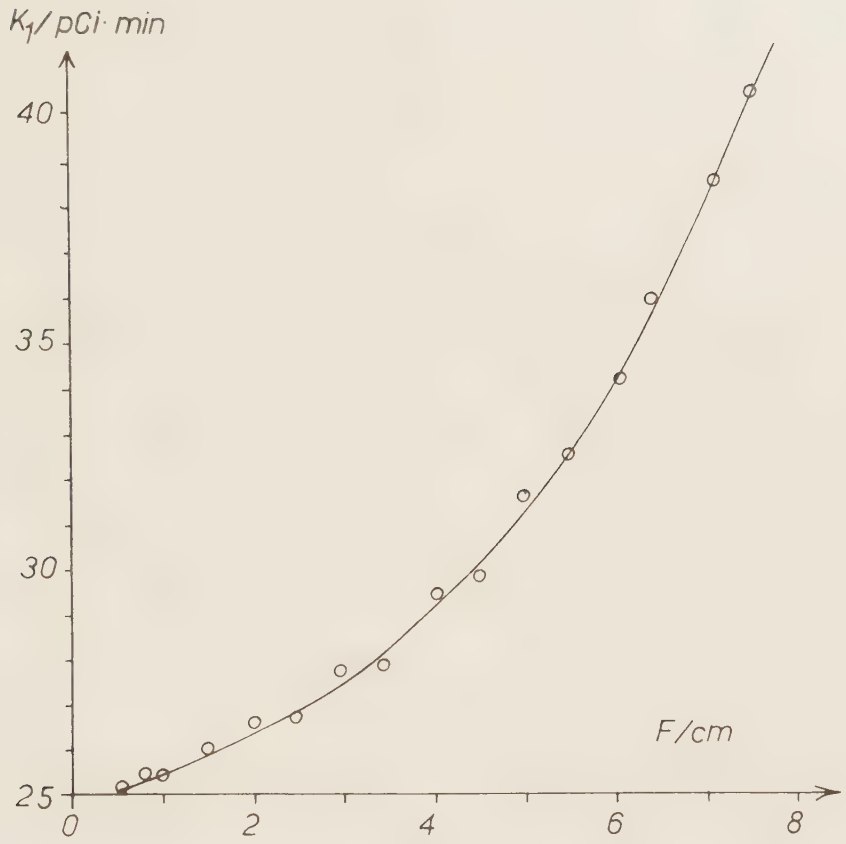


Abb. 2.3.2/2: Füllhöhenabhängigkeit der Kalibrierfaktoren

$$K_2 = \frac{A(Ra\text{-}228)}{Z_2^{**} - f.Z_1} \quad (pCi \;.\; min)$$

Es ergab sich für die Dispersoide:

$$\overline{K}_2 = 4{,}9 \;\; +/- \;\; 0{,}2 \;\; pCi \;.\; min$$

und für die Dispersionsmittelprobe:

$$\overline{K}_2 = 4{,}5 \;\; +/- \;\; 0{,}2 \;\; pCi \;.\; min$$

Abb. 2.3.2/3: Füllhöhenabhängigkeit der Kalibrierfaktoren (Th-232-Lsgen.)

2.3.3 Probenmessungen

Das Aliquot der Dispersionsmittelprobe gelangte direkt nach Zentrifugation zur Messung, die Dispersoidproben nach Beendigung des Waschvorgangs. Alle Proben wurden zunächst aufeinanderfolgend mehrfach, später in größeren Zeitabständen über einen Zeitraum von 1100 h gemessen. Hierbei wurden die Nettozählraten im Ac-228- und Tl-208-Energiebereich bestimmt. Die Aktivitäten der vier Dispersoidproben wurden, da sie in engem zeitlichen Zusammenhang gemessen worden waren, addiert und für die Berechnungen als eine Probe betrachtet. Der Verlauf der Aktivitäten als Funktion der Zeit ist für beide Energiebereiche sowohl für die Dis-

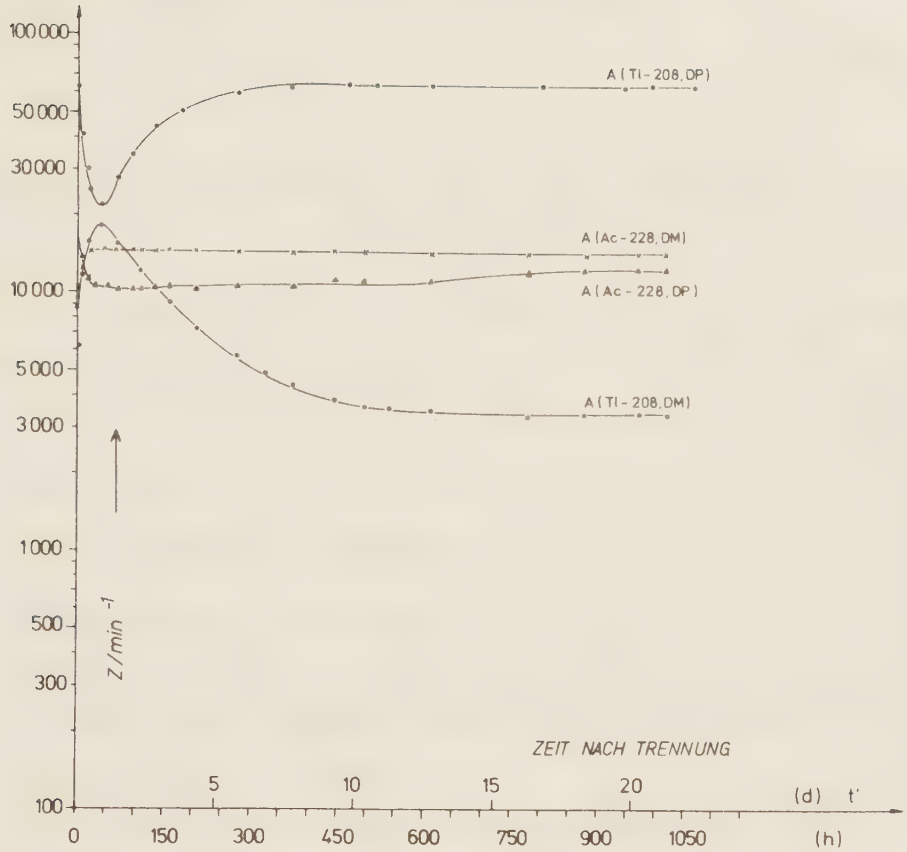


Abb.2.3.3/1: Verlauf der Aktivitäten von Tl-208 und Ac-228 der Dispersoide (DP) und des Dispersionsmittels (DM) als Funktion der Zeit

persoide als auch für das Dispersionsmittel in der Abbildung (Abb. 2.3.3/1) dargestellt.

2.4. Aktivitätsverteilung und Aktivitätsverhältnisse in der Thorotrastsuspension zum Zeitpunkt t_T der Trennung

2.4.1. Abschätzung des anteiligen Volumens der Dispersoide an der Suspension

KAUL nimmt für die Teilchenfraktion in der Suspension Kugelsymmetrie an (KAUL 1969, KAUL und HEYDER 1971). Danach sind fol - gende Werte für die Suspension bzw. für jedes Teilchen bekannt (KAUL 1969):

$N_S = 1{,}2 \cdot 10^{17}$ cm^{-3} (Zahl d. Teilchen i.d. Suspens.)

$\overline{r}_T = 2{,}5 \cdot 10^{-7}$ cm (mittlerer Teilchenradius)

Für das mittlere Volumen $\overline{V}_T$ des einzelnen Teilchens gilt:

$$\overline{V}_T = \frac{4}{3} \pi \overline{r}^3$$

Für das mittlere Volumen $\overline{V}_G$ der Gesamtheit aller Teilchen in der Suspension gilt dann:

$$\overline{V}_G = N_S \cdot \overline{V}_T$$

oder mit dem Zahlenwert für N_s und $\overline{r}_T$:

$$\overline{V}_G = 7{,}8 \cdot 10^{-2}$$

Daraus folgt, daß das relative Teilchenvolumen vernachlässigbar klein gegenüber dem Dispersionsmittelvolumen ist. Für die folgenden Berechnungen wurde daher das Dispersionsmittelvolumen dem Volumen der Suspension gleichgesetzt.

2.4.2. Ra-228-Aktivität des Dispersionsmittels (DM) zum Zeitpunkt t_T der Trennung

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Aktivität im Energiebereich des Ac-228 des Dispersionsmittels (Abb. 2.3.3/1), so können ansteigende Werte beobachtet werden, die nach ca. 40 h asymptotisch einem Mittelwert zustreben.

Wegen

$$T(\text{Ra-228}) > T(\text{Ac-228})$$

entspricht dieser Wert der Aktivität des Ra-228. Er wird bereits nach sieben Halbwertzeiten des Ac-228 erreicht (säkulares Gleichgewicht).

Da die Halbwertzeit des Ra-228 (5,84 a) sehr viel größer ist als die Zeit zwischen Trennung und Gleichgewichtseinstellung, entspricht dieser experimentell gefundene Wert der Aktivität zum Zeitpunkt der Trennung.

Die mittlere Aktivitätskonzentration beträgt:

$$A(\text{Ra-228}, \text{DM}, t_T) = 6{,}1 \pm 0{,}2 \quad \text{nCi/ml}$$

2.4.3. Berechnung des Aktivitätsverhältnisses Ac-228/Ra-228 im Dispersionsmittel

Da die Dispersionsmittelprobe unmittelbar nach der Zentrifugation gemessen wurde, wird durch den ersten Meßwert die Zählrate des Ac-228 repräsentiert, ehe beim Zerfall von Ra-228 Actinium entsteht. Das Aktivitätsverhältnis zwischen beiden ist aus der dem Ra-228 entsprechenden Zählrate (vergl. 2.4.2) und dem ersten im Ac-228-Energiebereich ermittelten Wert gegeben:

$$\frac{Z(\text{Ac-228}, \text{DM}, t_T)}{Z(\text{Ra-228}, \text{DM}, t_T)} = 0{,}61$$

Die Ermittlung dieses Aktivitätsverhältnisses ist deshalb so einfach, weil die HWZ des Ac-228 gegenüber dem zeitlichen Abstand der ersten Messung zu dem Zeitpunkt der Trennung gering war.

In Fällen, in denen diese, die Berechnung vereinfachende Voraussetzung nicht gegeben ist, kann ein a n d e r e s Berechnungsverfahren Anwendung finden, das im Folgenden zusätzlich dargestellt werden soll. Wie zu erkennen sein wird, sind die Ergebnisse beider Verfahren gleichwertig, was hier am Beispiel gezeigt werden soll.

Zum Verständnis vergleiche man die Abbildung 2.4.3/1. Sie besitzt 2 Zeitsysteme in der Abszisse: das t'-System, in

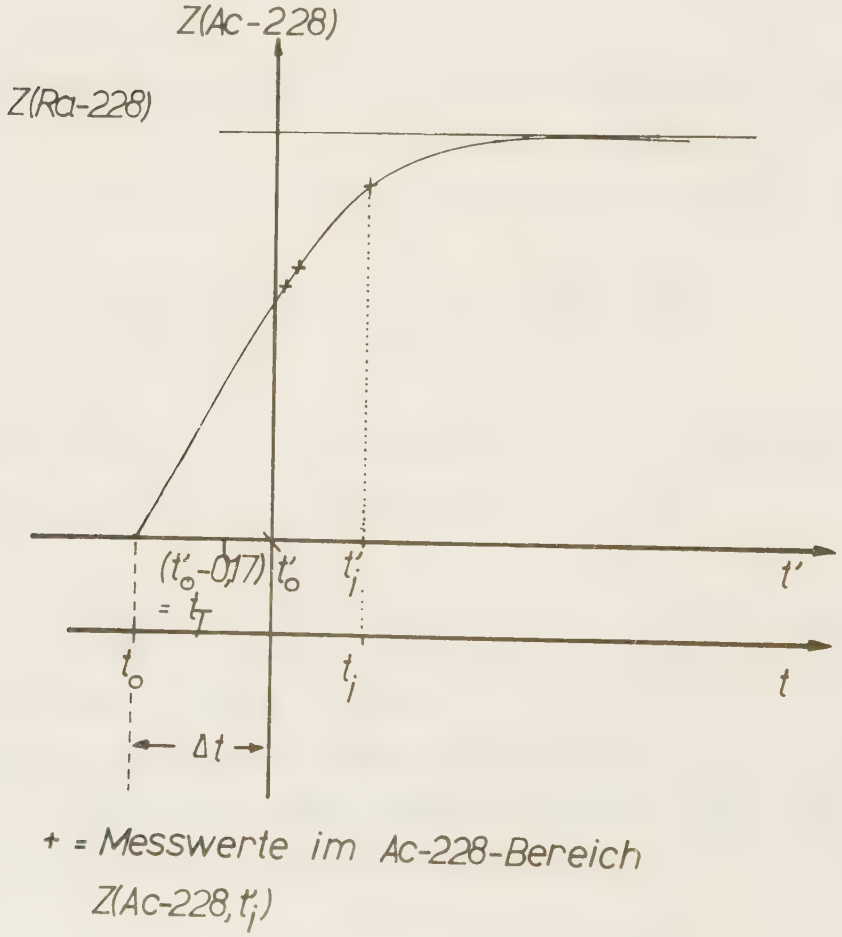


Abb. 2.4.3/1: Zeitdefinitionen für die Berechnung des Verhältn. Ac-228/Ra-228 zum Zeitpunkt t_T der Trennung

dem die einzelnen Meßzeitpunkte t'_i liegen mit t'_o dem Zeitpunkt des Zentrifugationsendes und dem definierten Zeitpunkt der Trennung, $t_T = t'_o - 0{,}17$ (h). Ferner das t-System. Es beginnt bei t_o, dem Zeitpunkt, an dem die Gleichgewichtseinstellung zwischen Th-228 und Ra-228 beginnt. Die Zählrate im Ac-228-Energiebereich ist dort 0. Beide Zeitsysteme sind miteinander verknüpft und nur um ein bestimmtes Δt verschoben, also

$$\Delta t = t'_i - t_i$$
$$t_o = t'_o - \Delta t$$

Mit Hilfe von Δt ist es nun möglich, Aussagen über die Größe des Aktivitätsverhältnisses Ac-228/Ra-228 für solche Zeitpunkte zu machen, die der Messung direkt aus experimentellen Gründen nicht zugänglich sind, z.B. dem Zeitpunkt der Trennung, t_T.

Ist Z_i(Ac-228) = im Ac-228-Energiebereich gemessene Zählrate zum Zeitpunkt t'_i, dann ist mit T(Ra) und T(Ac), den Halbwertzeiten des Ra-228 bzw. Ac-228:

$$\frac{Z_i(\text{Ac-228})}{Z(\text{Ra-228})} = \frac{T(Ra)-T(Ac)}{T(Ra)} \quad (1-e^{-\frac{\ln 2}{T(Ac)}\Delta t})$$

durch Auflösung nach Δt erhält man:

$$\Delta t = -\frac{T(Ac)}{\ln 2} \cdot \ln\left(1-\frac{Z_i(\text{Ac-228})}{Z(\text{Ra-228})} \cdot \frac{T(Ra)}{T(Ra)-T(Ac)}\right)$$

Unter Verwendung von Z(Ra-228) aus Kap. 2.4.2 und vier Meßwerten für Z_i(Ac-228) ergibt sich

$$\Delta t = 8{,}3 \pm 0{,}1 \text{ h}$$

Das gesuchte Aktivitätsverhältnis ergibt sich dann aus:

$$\frac{A(Ac\text{-}228,t_T)}{A(Ra\text{-}228,t_T)} = \frac{T(Ra)}{T(Ra)-T(Ac)}\ 1\text{-}e^{-\frac{\ln 2}{T(Ac)}(\Delta t-0,17)}$$

$$\frac{A(Ac\text{-}228)}{A(Ra\text{-}228)} = 0,60$$

Wie bereits gesagt, ist der erste Berechnungsweg hier der geeignetste. Der zweite Weg ermöglicht jedoch auch dann eine Lösung, wenn ein Aktivitätsverhältnis zwischen einem kurzlebigen Tochternuklid und einem demgebenüber langlebigen Mutternuklid ermittelt werden soll für einen Zeitpunkt, der von der esten Messung der Tochter relativ weit entfernt liegt. Diese Möglichkeit sollte hier exemplarisch am Fall aufgezeigt werden.

2.4.4. Ac-228-Aktivität im Dispersionsmittel zum Zeitpunkt der Trennung

Aus der bekannten Ra-228-Aktivitätskonzentration (2.4.2) und dem Ativitätsverhältnis Ac-228/Ra-228 folgt:

$$A(Ac\text{-}228,t_T) = 3,7\ nCi/ml$$

2.4.5. Berechnung der Th-228-Aktivität im Dispersionsmittel

Die Meßwerte im Energiebereich des Tl-208-Photopeaks streben nach ca. 700 h einem Mittelwert zu, der der Aktivität des Th-228 entspricht. Das ergibt sich aus den Relationen der Halbwertzeiten der Tochternuklide des Th-228 bis hin zum Tl-208:

$$T(\text{Th-228}) \gg T(\text{Ra-224}) \gg \ldots > T(\text{Tl-208})$$

Nach 700 Stunden ist Ra-224, das bei der Trennung im Dispersionsmittel vorhanden war, zerfallen und Tl-208 mit Th-228 im laufenden radioaktiven Gleichgewicht. Aus mehreren Werten für $t > 700$ h ergibt sich:

$$A(\text{Th-228}, t_T) = 1{,}43 \ +/- \ 0{,}01 \ \text{nCi/ml}$$

2.4.6. Berechnung der Ra-224-Aktivität im Dispersionsmittel zum Zeitpunkt t_T

Ist $Z(\text{Tl-208}, t'_i)$ die Zählrate des Tl-208-Energiebereiches des Dispersionsmittels zu den Meßzeitpunkten t'_i

und $Z(\text{Th-228}, t_T)$ die nach Abschnitt 2.4.5. ermittelte Nettozählrate des Th-228 im Dispersionsmittel

so läßt sich für verschiedene Zeiten t'_i eine Differenz bilden:

$$D(t'_i) = Z(\text{Tl-208}, t'_i) - Z(\text{Th-228}, t_T)$$

Die halblogarithmische Darstellung dieser Werte von $D(t'_i)$ gegen die Zeit t'_i zeigt, daß nach etwa 60 Stunden die Werte auf einer Geraden liegen, die mit der Halbwertzeit des Ra-224 abfällt (vergl. Abb. 2.4.6/1).

Unter Umgehung einer zeichnerischen Lösung bietet sich die Berechnung der Regressionsgeraden und des Korrelations - koeffizienten r an. Die notwendigen Werte sind in einer Tabelle (Tab. 2.4.6/1) zusammenfassend dargestellt.

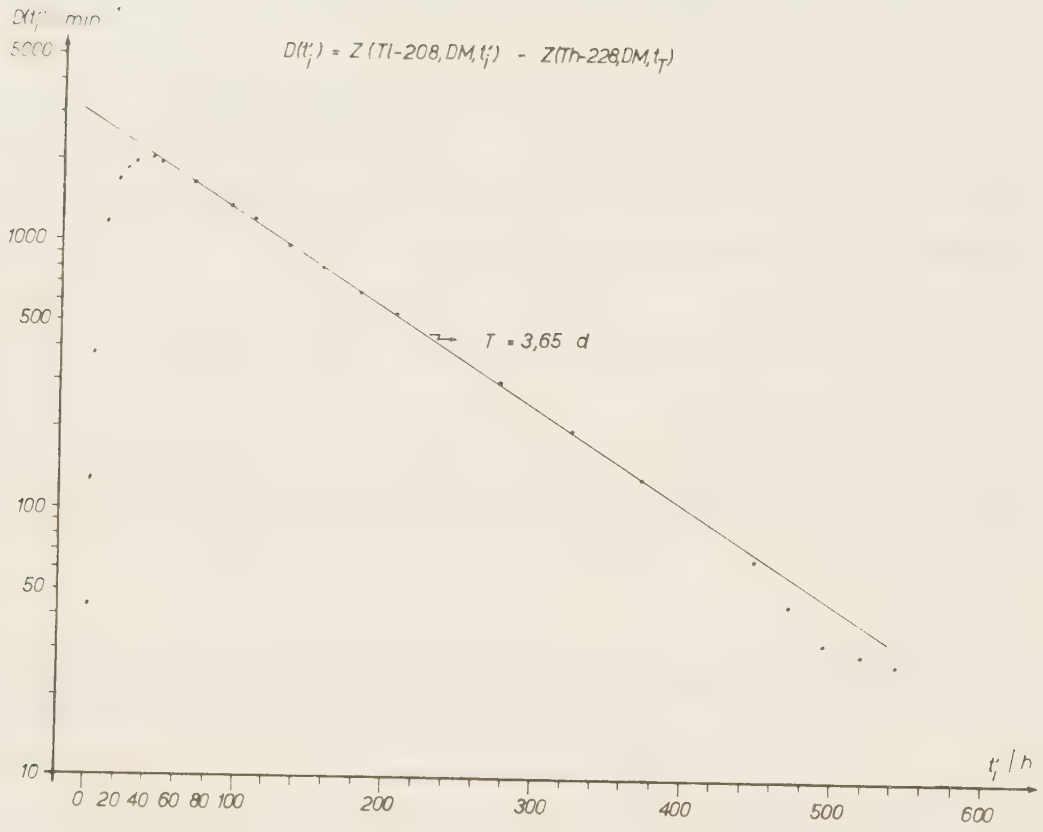


Abb. 2.4.6/1: Zur Berechnung der Aktivität des Ra-224 im Dispersionsmittel.

t'_i / h	$D(t'_i)$ / min^{-1}	ln $D(t'_i)$
94,7	1377,9	7.2427
109,9	1213,3	7.1011
134,4	991,3	6.8990
157,0	818,6	6.7076
181,5	671,3	6.5092
205,2	533,6	6.2796
276,8	305,6	5.7223
325,0	202,3	5.3098
372,8	135,9	4.9119

Tab. 2.4.6/1: Werte zur Berechnung des Ra-224

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet

$$\ln D(t'_i) = k \cdot t'_i + \ln D(t'_o) \qquad (k=\text{Konstante})$$

mit der Lösung

$$\ln D(t'_i) = -0.0083 \cdot t'_i + 8.0194$$

Der Korrelationskoeffizient r ist

$$r = 0.9998$$

Für den Zeitpunkt t_T folgt:

$$A(\text{Ra-224}) = 9.2 \ \text{nCi/ml}$$

2.4.7. Berechnung der Pb-212-Aktivität im Dispersionsmittel

Vorbemerkung: Während Ra-224 mit Th-228 annähernd (mit einem vernachlässigbaren Fehler von 0.005) im säkularen Gleichgewicht ist und somit auch alle Tochternuklide, besteht zwischen Pb-212 und Tl-208 ein laufendes Gleichgewicht. Ausschlaggebend dafür ist das Aktivitätsverhältnis zwischen Pb-212 und Bi212. Hingegen besteht zwischen Bi-212 und Tl-208 ein angenähert säkulares Gleichgewicht. Um nun für die Berechnung des Bleis aus den Zählraten im Tl-208-Energiebereich den Kalibrierfaktor K_1 anwenden zu können, muß ein weiterer Faktor k eingeführt werden, mit dem dann der Schluß von der Zählrate im Tl-208-Energiebereich auf das Pb-212 möglich ist.

$$k = \frac{Z(Bi)}{Z(Pb)} = \frac{T(Pb)}{T(Pb)-T(Bi)} = 1{,}11$$

$$A(Pb\text{-}212) = \frac{Z(Pb\text{-}212)}{k} \cdot K_1$$

Z(Pb-212) ist hier die Zählrate im Tl-208-Energiebereich, die dem Pb-212 zuzuordnen ist.

Für die Berechnung der Pb-212-Aktivität dienen dann die Zählraten des Tl-208-Energiebereiches für das Zeitintervall zwischen 3,2 und 23,5 Stunden nach Trennung.

Es gilt dann

$$Z(Pb\text{-}212,t'_i) = Z(Ra\text{-}224,t'_i) - Z(Tl\text{-}208,t'_i) - Z(Th\text{-}228,t'_i)$$

Die Werte können aus folgender Tabelle entnommen werden.

t'_i/h	$Z(Pb\text{-}212,t'_i)$ / min^{-1}	ln $Z(Pb\text{-}212,t'_i)$
3,2	295,9	5.6899
9,8	182,3	5.2056
17,7	95,5	4.5593
23,5	64,6	4.1676

Tab. 2.4.7/1: Zur Berechnung der Pb-212-Akt. im Dispersionsmittel

Aus den Werten der Tabelle 2.4.7/1 läßt sich mit einem Korrelationskoeffizienten von

$$r = 0.999$$

die Regressionsgerade

$$\ln Z(Pb\text{-}212,t'_i) = (-)\ 0.0746 \cdot t'_i + 5.9347$$

berechnen. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung der obigen

Vorbemerkung

$$A(\text{Pb-212}, t_T) = 8{,}35 \quad \text{nCi/ml}$$

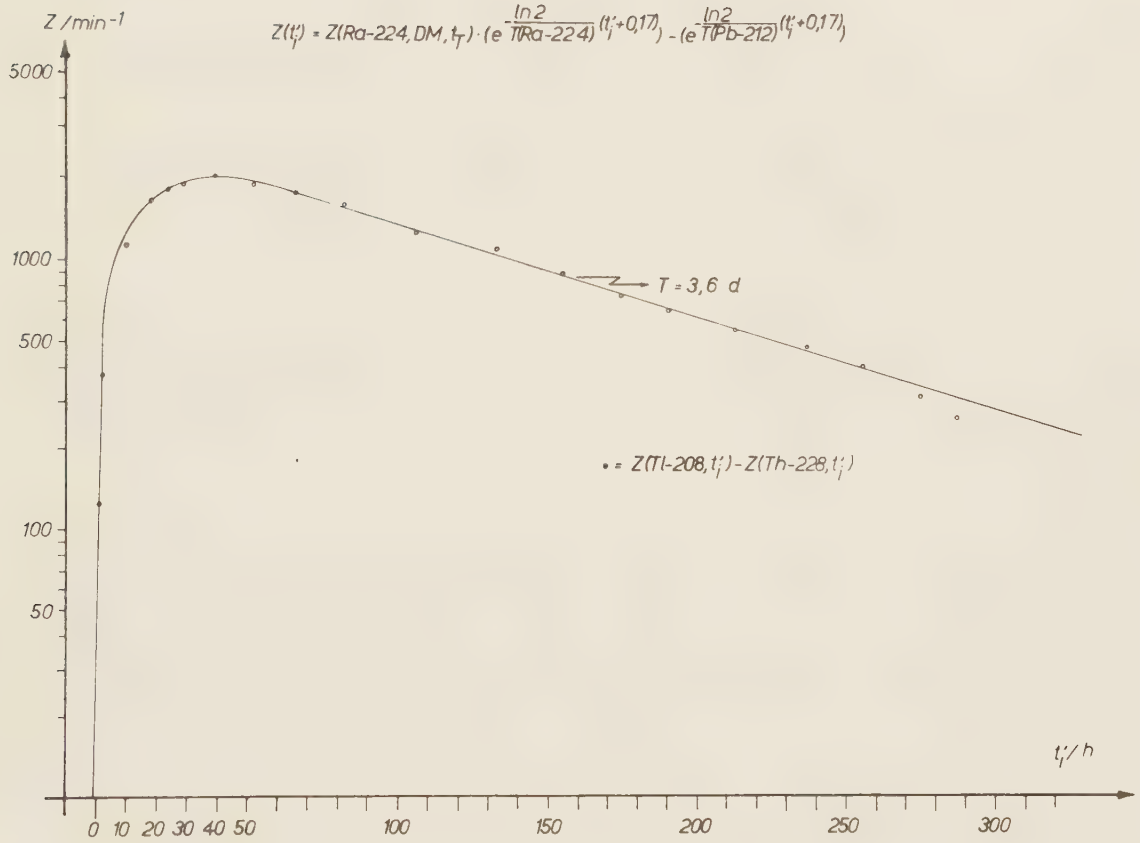


Abb. 2.4.7/1: Theoretischer Radiumzerfall und daraus nachgebildetes Pb-212 (Vergl. Text)

Die Abbildung 2.4.7/1 soll noch einmal graphisch zeigen, daß der Term $Z(\text{Tl-208}, t'_i) - Z(\text{Th-228}, t'_i)$ dem aus dem Radiumzerfall entstandenen Pb-212 entspricht. In der theoretisch berechneten Radiumzerfallsfunktion $Z(t'_i)$ der Abbildung liegen diese Werte recht genau auf der Kurve.

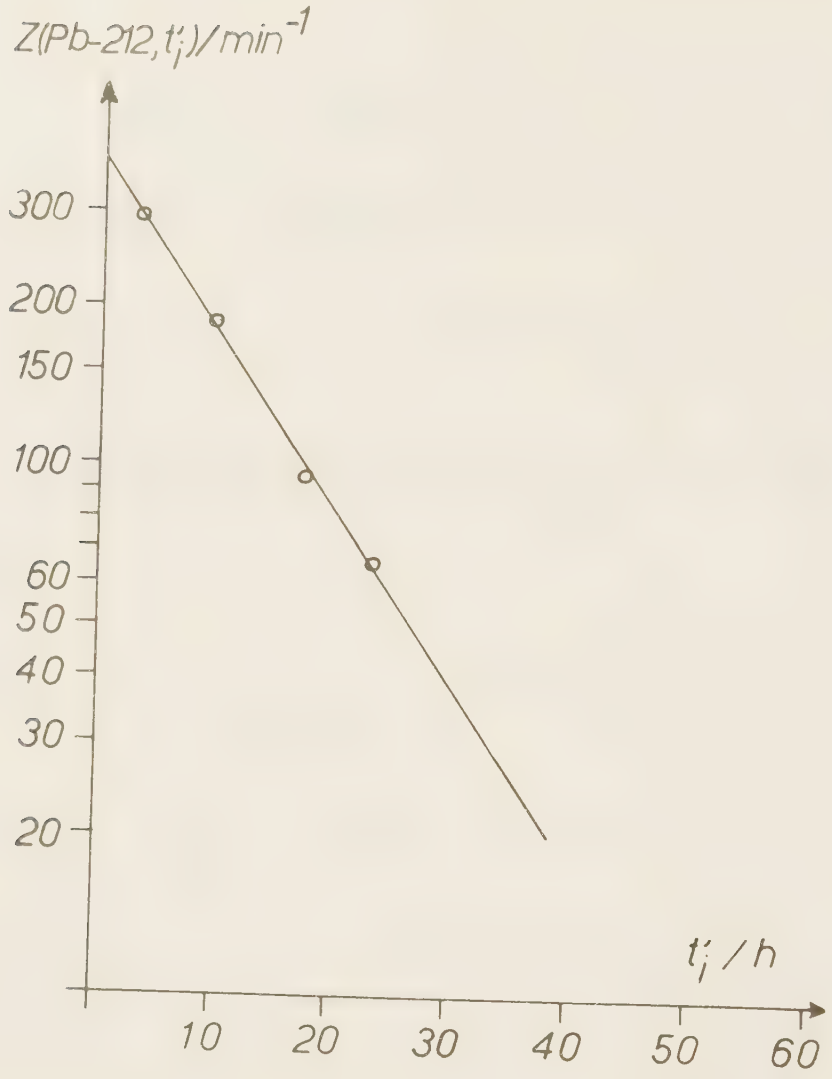


Abb. 2.4.7/2: Zum Zeitpunkt t'$_i$ vorhandenes Pb-212 im Dispersionsmittel

2.4.8. Berechnung der Ra-228- und Ac-228-Aktivität in den Dispersoiden

Etwa 40 Stunden nach der Trennung nähern sich die Zählraten im Ac-228-Energiebereich der Dispersoidproben asymptotisch einem Wert, der dem Ra-228 entspricht (vergl. Abb. 2.3.3/1).
Es ergibt sich daraus:

$$A(\text{Ra-228}, t_T) = 1{,}3 \pm 0{,}03 \quad \text{nCi/ml}$$

Die Aktivität des Ac-228 ergibt sich aus den Meßwerten für $t'_i > 40$ h , wenn man die dem Ra-228 entsprechende Aktivität subtrahiert.

Für den Zeitpunkt der Trennung ist

$$Z(\text{Ac-228},t_T) = (Z(\text{Ac-228},t'_i) - Z(\text{Ra-228})) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T(\text{Ac})} \cdot (t'_i + 0{,}17)}$$

$$A(\text{Ac-228},t_T) = 1{,}35 \quad \text{nCi/ml}$$

2.4.9. Berechnung des Beginns der Einstellung des Gleichgewichtes Ra-224/Th-228 in den Dispersoiden

Zur Berechnung der Aktivitäten von Th-228 und Ra-224 muß der Zeitpunkt der Gleichgewichtseinstellung zwischen beiden berechnet werden. Unter Verwendung der Benennungen aus Abschnitt 2.4.3 und Abb. 2.4.3/1 gilt die Bedingung:

$$Z(\text{Ra-224},t_i) = Z(\text{Th-228},t_o) \cdot \frac{T(\text{Th-228})}{T(\text{Th-228})-T(\text{Ra-224})} \cdot \left(1-e^{-\frac{\ln 2}{T(\text{Ra-224})} \cdot t_i}\right)$$

$$t_i = -\frac{T(\text{Ra-224})}{\ln 2} \cdot \ln\left(1-\frac{Z(\text{Ra-224},t_i).(T(\text{Th-228})-T(\text{Ra}))}{Z(\text{Th-228},t_o).T(\text{Th-228})}\right)$$

Hierbei ist: t'_i die Zeit nach Zentrifugationsende
t_i die Zeit nach Einstellung des Gleichgewichtes zw. Ra-224 und Th-228

$$\Delta t = /t_i - t'_i/$$

t'_i/h	t_i/h	Δt/h
110,6	115,0	4,4
135,1	138,8	3,7
158,2	163,2	5,0
183,3	187,2	3,9
$\overline{\Delta t}$ = 4,25 +/- 0,6 h		

Tab. 2.4.9/1: Berechnung von Δt

Die in Tabelle 2.4.9/1 berechnete Zeitdifferenz Δt sagt aus, daß das Gleichgewicht Ra-224/Th-228 bereits 4,3 h nach dem Zeitpunkt der Trennung (t_T) erreicht ist.

2.4.10. Berechnung der Aktivität des Th-228 der Dispersoide

Die Zählraten, die im Energiebereich des Tl-208 gemessen wurden, streben nach ca. vier Wochen ($t'_i > 600$ h) einem Wert von

$$\overline{Z}(\text{Th-228}) = 326 \text{ +/- } 1 \quad \text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

zu. Da die HWZ des Th-228 hinreichend groß gegenüber diesem Zeitraum ist, läßt sich hieraus die Aktivität zum Zeitpunkt der Trennung ermitteln zu

$$A(\text{Th-228}, t_T) = 8,3 \quad \text{nCi/ml}$$

2.4.11. Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 in den Dispersoiden

Wie in Kapitel 2.4.9. berechnet, bestand das Gleichgewicht zwischen Radium-224 und Thorium-228 bereits 4,3 Stunden nach der Trennung. Zum Zeitpunkt der Trennung ist dann:

$$\frac{Z(\text{Ra-224},t_T)}{Z(\text{Th-228},t_T)} = \frac{T(\text{Th-228})}{T(\text{Th-228})-T(\text{Ra-224})} \cdot \left(1-e^{-\frac{\ln 2}{T(\text{Ra-224})}\cdot \Delta t}\right)$$

mit dem Zahlenwert

$$\frac{Z(\text{Ra-224})}{Z(\text{Th-228})} = 3{,}3 \cdot 10^{-2}$$

Unter Verwendung der für das Th-228 errechneten Aktivität folgt dann

$$A(\text{Ra-224},t_T) = 0{,}28 \quad \text{nCi/ml}$$

2.4.12. Berechnung der Pb-212-Aktivität zum Zeitpunkt t_T der Dispersoide

Im t_i-Zeitsystem (vergl. Kap. 2.4.3 und Abb. 2.4.3/1) läßt sich die Ra-224-Zählrate berechnen aus:

$$\frac{Z(\text{Ra-224},t_i)}{Z(\text{Th-228},t_T)} = \frac{T(\text{Th-228})}{T(\text{Th-228})-T(\text{Ra-224})} \cdot \left(1-e^{-\frac{\ln 2}{T(\text{Ra-224})}\cdot t_i}\right)$$

Für das Pb-212 gilt dann:

$$Z(Pb\text{-}212,t_i) = Z(Tl\text{-}208,t'_i) - Z(Ra\text{-}224,t_i)$$

Die experimentell gefundene Halbwertzeit von $Z(Pb\text{-}212,t_i)$ ist:

$$T(Pb\text{-}212) = 10{,}1\ h$$

Für den Zeitpunkt der Trennung ergibt sich

$$Z(Pb\text{-}212,t_T) = Z(Pb\text{-}212,t_i).e^{-\frac{\ln 2}{T(Pb\text{-}212)} \cdot (t_i + \Delta t)}$$

Unter Berücksichtigung der Vorbemerkung aus Kapitel 2.4.7. ergibt sich für das Blei:

$$A(Pb\text{-}212,t_T) = 7{,}33 \ +/-\ 0{,}25 \ \ nCi/ml$$

2.4.13. Aktivitätskonzentrationen und Aktivitätsverhältnisse zum Zeitpunkt der Trennung in der Thorotrastsuspension (Übersicht über die Ergebnisse)

Nuklid	Aktivitätskonzentrationen (nCi/ml) Dispersionsmittel	Dispersoide
A(Ra-228)	6,1	1,3
A(Ac-228)	3,7	1,35
A(Th-228)	1,43	8,3
A(Ra-224)	9,2	0,28
A(Pb-212)	8,35	7,33
	Aktivitätsverhältnisse	
	Dispersionsmittel	**Dispersoide**
$\frac{A(Ac\text{-}228)}{A(Ra\text{-}228)}$	0,61	1,04
$\frac{A(Th\text{-}228)}{A(Ra\text{-}228)}$	0,23	6,4
$\frac{A(Ra\text{-}224)}{A(Th\text{-}228)}$	6,4	0,03
$\frac{A(Pb\text{-}212)}{A(Ra\text{-}224)}$	0,9	26,2

2.4.14. Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleiche

KAUL formulierte eine Theorie (KAUL 1969), wonach Tochterkerne des Th-232 bei hinreichend großer Rückstoßenergie den Teilchenverband verlassen und in das Dispersionsmittel gelangen können. Nur solche Nuklide der Thoriumzerfallsreihe werden eine Reichweite haben, die größer als der Teilchenradius ist, die Produkt eines Alphazerfalls sind (KAUL 1969, PARR 1965,1967). So konnte er theoretisch berechnen, daß der überwiegende Teil der Ra-228-Aktivität in der Ionenfraktion vorliegen muß. Aus diesen Aussagen folgt, das Th-232 seinerseits nicht im Dispersionsmittel vorliegen kann, wenn andere Translokationsprozesse nicht vorkommen. Dieses scheint tatsächlich der Fall zu sein, denn Th-232 konnte alphaspektrometrisch im Dispersionsmittel nicht nachgewiesen werden (KAUL 1969, HEYDER und KAUL 1971). In den eigenen, hier vorliegenden Untersuchungen wurden alphaspektrometrische Messungen nicht durchgeführt.

15 % der Th-228-Aktivität fanden sich im Dispersionsmittel. HEYDER fand in einer anderen Thorotrastsuspension einen Anteil von 2 % (HEYDER 1971). Das Vorhandensein von Th-228-Teilchen im Dispersionsmittel läßt sich erklären durch die ebenfalls dort vorhandenen Ra-228-Rückstoßkerne (siehe auch unten) und deren Zerfall in Th-228. In Versuchen an Ratten, denen ThO_2 intravenös appliziert worden war, und die nach unterschiedlich langer Zeit getötet wurden (1 - 100 d) konnte folgendes gezeigt werden (RIEDEL et al. 1977): Die Th-228-Aktivität der Leber nimmt mit zunehmender Zeit ab. Dies muß resultieren entweder aus der Ausscheidung oder Umverteilung der ThO_2-Teilchen oder der Th-228-Nuklide. Wäre die Th-228-Aktivität nur auf die Teilchenfraktion beschränkt, so wären die Befunde von RIEDEL et al. nur über eine Abnahme des Kolloidgehaltes der Leber zu erklären. Dieses erscheint sehr unwahrscheinlich, wie gleichartige Versuche mit Hafniumdioxid- und Zirkoniumdioxidsuspensionen zeigen konnten (RIEDEL et al. 1977). Es fand hierbei keine Abnahme des Kolloidgehaltes der Leber statt. Aus kolloidchemischer Sicht

muß für das ThO_2 ein gleiches Verhalten wie für ZrO_2 und HfO_2 angenommen werden. Das eigene Ergebnis, wonach 15 % des Th-228 im Dispersionsmittel vorliegen, sowie die Ergebnisse von RIEDEL et al. über das biologische Verhalten der Suspensionen im Tierversuch, müssen sehr in Frage stellen, ob die Annahme der Th-228-Aktivität als Maß für die Teilchenfraktion des ThO_2 (KAUL 1969) beibehalten werden kann.

Schwierig ist die Frage zu beantworten, in welcher Form Th-228 im Dispersionsmittel vorliegen kann. Während Ra-228, das durch Rückstoß den Teilchenverband verlassen konnte, als Kation im Dispersionsmittel beständig ist -es gehört zu den zweiwertigen Erdalkalimetallen- ist dieses für das Th-228 wegen seiner Elektronenkonfiguration nicht anzunehmen. Es ist als Ion nicht beständig. Es muß ein Aggregationsprozess angenommen werden, dessen Natur aus den eigenen Untersuchungen nicht ersichtlich ist. Auch wäre denkbar, daß die Th-228-Nuklide sich dem Teilchenverband wieder anlagern und die 'freie' Th-228-Aktivität im Dispersionsmittel aus einem Fließgleichgewicht resultiert.

Weitere Untersuchungen mit gleichzeitigem alpha- und gammaspectrometrischen Nachweisen von Th-232 und Th-228 im Dispersionsmittel sind von der hiesigen Arbeitsgruppe in Vorbereitung.

Wie theoretisch zu erwarten, finden sich Ra-228 und [illegible] bzw. 99 % im Dispersionsmittel. Dieser Unterschied zwischen dem Verhalten beider Radiumisotope findet seine Begründung in der höheren Rückstoßenergie des Ra-224. Andererseits ist Ra-224 auch aus bereits im Dispersionsmittel befindlichem Ra-228 entstanden. Ob ional vorliegendes Radium wieder an die Teilchenfraktion gebunden wird, ist auf Grund der eigenen Versuche nicht entscheidbar, kann jedoch quantitativ nicht bedeutsam sein.

So fand auch HURSH an ThO_2-Suspensionen, die er der Dialyse unterzog, daß 98 % des Ra-224 dialysierbar waren, sich also im Dispersionsmittel befanden (HURSH et al. 1957)

Etwa 73 % der Ac-228-Aktivität befinden sich im Dispersionsmittel. Wegen der kurzen Halbwertzeit des Ac-228 (6,1 h) gegenüber der langen Halbwertzeit des Ra-228 (5,7 a), ist dieser Wert aus dem Ra-228-Gehalt des Dispersionsmittels zu erklären. KAUL deutete einige Befunde so, daß Ac-228 einer ständigen Translokation an die Teilchen unterliegt (KAUL 1969). Er schließt dieses ebenso wie HEYDER (HEYDER und KAUL 1971) aus den unterschiedlichen Aktivitätsverhältnissen im Dispersionsmittel und den Dispersoiden, wobei die Ac-228-Aktivität der Teilchenfraktion wesentlich größer war als die des Dispersionsmittels. Nach den Ergebnissen der eigenen hier vorliegenden Untersuchungen ist ein solcher Prozess nicht auszuschließen, jedoch von quantitativ geringerer Bedeutung.

Gemäß der hohen Rückstoßenergie des Pb-212 findet sich dieses zu 53 % im Dispersionsmittel. Eine sekundäre Adsorption an die Teilchenfraktion ist anzunehmen, da hier entsprechend 47 % zu finden sind.

3. UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK VON KOLLOIDALEM ThO_2 UND Th-232-FOLGEPRODUKTEN AM HUND (IN-VIVO-KINETIK)

Die Untersuchung zur Kinetik von kolloidalem ThO_2 und Th-232-Folgeprodukten nach Injektion von Thorotrast ist notwendig, um Aussagen über die Ausscheidung der Ionenfraktion machen zu können. Hierfür gilt es, die biologische Halbwertzeit zu ermitteln. Gleichzeitig wird Ra-228 und Ra-224 vom Knochengewebe aufgenommen, das ja kritisches Organ für die Radiumisotope ist. In die Kinetik mit eingehen wird auch die Nachbildung von Ra-224. Ferner ist die Injektion des Kolloids notwendig, um die Organverteilung der Th-232-Folgeprodukte untersuchen zu können (vergl. Abschnitt 4.).

Für in-vivo-kinetische Untersuchungen eignen sich verschiedene Versuchstiere, wie die typischen Labortiere Ratte und Maus, sowie Kaninchen. Entsprechende Untersuchungen sind bereits durchgeführt worden (HURH et al. 1957, PARR 1964, HURSH 1965, KAUL 1965, PARR 1969, KAUL 1969, HEYDER und KAUL 1971, RIEDEL et al. 1977, FÖLL 1978). Es ist ein unterschiedliches Verhalten der Th-232-Folgeprodukte im Zeitraum nach Injektion und Erreichen des physiologischen Steady-state bei Spezies Nager und Säuger bzw. Mensch zu erwarten und auch nachzuweisen. PARR verabreichte offensichtlich moribunden Patienten Thorotrastsuspensionen und verglich die gefundenen Aktivitätsverhältnisse mit denen anderer Tierspezies und verstorbener Thorotrastpatienten (PARR 1969), ein Vorgehen, das schwere moralisch-sittliche und ethische Bedenken aufkommen läßt. Die Frage nach dem Verlauf der Eliminations- und Nachbildungsfunktion für die Ionenfraktion des Kolloids nach Applikation einer ThO_2-Suspension beim Säuger sollte duch die eigenen Untersuchungen am Hund beantwortet werden.

3.1. Versuchstier, Versuchstierhaltung, Planung des Tierversuchs

Als Versuchstier wurde ein Hund der Rasse Beagle gewählt. Einerseits sind Beagles die meistbenutzten Laboratoriumshunde, so daß über ihre Anatomie und Physiologie relativ umfangreiche Literatur verfügbar ist (z.B. ANDERSEN 1970), andererseits gelten diese Hunde als recht gutmütig, obwohl es sich urprünglich um englische Treibhunde handelt.

Das eigene Versuchstier stammte aus einer Zucht des Bundesgesundheitsamtes (BGA) in Berlin. Es war ein weiblicher Beagle, der zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns 13 Monate alt und 16 kg schwer und somit als erwachsen anzusehen war. Bis zum Beginn des Versuches war er im großzügig angelegten Hundestall des BGA untergebracht und hatte täglich mehrere Stunden Auslauf. Während des Versuches, der über 140 Tage durchgeführt wurde, war das Tier in einem Einzelkäfig der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin untergebracht. Auch während dieser Zeit hatte das Tier täglich Auslauf in einem Freiluftzwinger und wurde darüberhinaus mehrmals pro Woche ausgeführt, um sich weitgehend frei bewegen zu können.

Vor Beginn des Versuches wurde die Hündin mit einem trokkenen Vollfutter und Wasser ernährt, späterhin bestand das Futter aus einer in der Tierklinik selbst bereiteten Vollnahrung. Darüberhinaus erhielt sie mehrmals in der Woche Frischfleisch.

Vor dem Versuch wurde das Tier einer tierärztlichen Untersuchung unterzogen. Die durchgeführten klinisch-chemischen und haematologischen Routineuntersuchungen sowie der körperliche Befund ergaben keinen Hinweis auf eine Erkrankung.

Nach Applikation der Thorotrastsuspension sollte das Tier nach etwa 20 Minuten der ersten Ganzkörpermessung unterzogen werden. Diese Zeitspanne ergab sich aus dem Transport des Tiers zur Ganzkörpermeßanlage, die sonst nur für die Messung der natürlichen Radioaktivität des Menschen verwendet wird. Eine Applikation des ThO_2 dort hätte die Gefahr der Kontamination der Anlage mit sich gebracht.

Am ersten Tag nach Applikation waren weitere zwei Messun-

gen vorgesehen, dann täglich eine, späterhin sollten die Zeitabstände größer gewählt werden. Die Meßzeit sollte jeweils aus Gründen der Zählausbeute und des damit verknüpften Meßfehlers 20 Minuten betragen. Die vergleichsweise lange Meßzeit machte es nötig, daß das Tier während dieser Zeit ruhig in reproduzierbarer Stellung auf dem Tisch der Anlage saß. Um dieses zu erreichen, wurde ein einfaches Lagerungsgestell aus Plexiglas gebaut. Trotz vieler Trainingsversuche war ein Ruhigsitzen des Hundes nicht zu erreichen gewesen. Deshalb wurde er in gleicher Weise gelagert, jedoch mit einer Kombination von Chlorpromazin (Megaphen^{R}) und Methadon (Polamivet^{R}) sediert.

3.2. Meßtechnik und Ganzkörpermeßanlage

Es sollten zunächst als Ausgangswerte für die späteren Berechnungen die Nettozählraten im Energiebereich des Tl-208 und des Ac-228 bestimmt werden. Da das Versuchstier jedoch natürlicherweise radioaktives K-40 enthält, war die diesem entsprechende Zählrate jeweils mitzubestimmen, da K-40 einen Streuanteil in den Energiebereich des Ac-228 entsendet, der dann in Abzug gebracht werden muß (vergl. 3.2.2).

3.2.1. Gesamtkörpermeßanlage

Die Anlage (Laboratorium für natürliche und künstliche Radioaktivität des Bundesgesundheitsamtes, Leiter: Prof.Dr.H.Schmier) besteht aus einer abgeschirmten, über eine Schleuse mit Treppe zugänglichen etwa 3 x 3 m großen Kammer, die sich unter der Erdoberfläche befindet und mit einem Lagerungstisch ausgestattet ist. Über und unter ihm sind je 2 Detektoren angebracht (NaI(Tl)), zylindrisch, Durchmesser 12,7 cm), die in allen drei Ebenen des Raumes veränderbar positioniert werden können. Jeder Detektor ist mit dem Vielkanalimpulshöhenanalysator gekoppelt. Die-

ser sowie die Ausgabeeinheit befinden sich in einem durch die Schleuse abgetrennten Nebenraum. (Weitere Einzelheiten und techn. Daten siehe unter GY 14.1. in 'Directory of Whole-Body-Radioactivity-Monitors', IAEA, Wien 1970).

Das Versuchstier wurde in der schon beschriebenen Weise gelagert. Die Detektoren wurden so eingerichtet, daß alle Organe gut erfasst wurden. (vergl. auch Abb. 3.2.1/1).

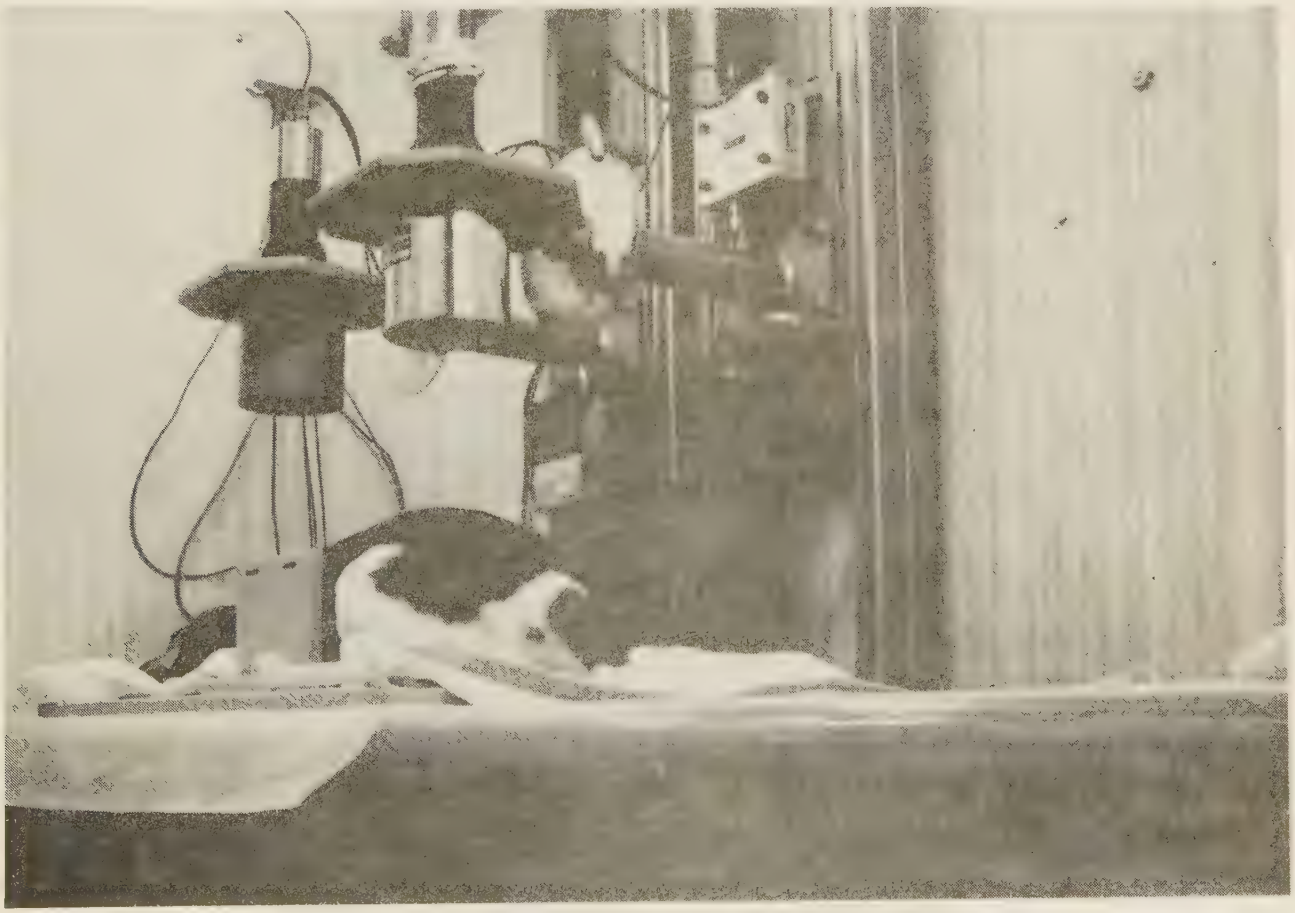
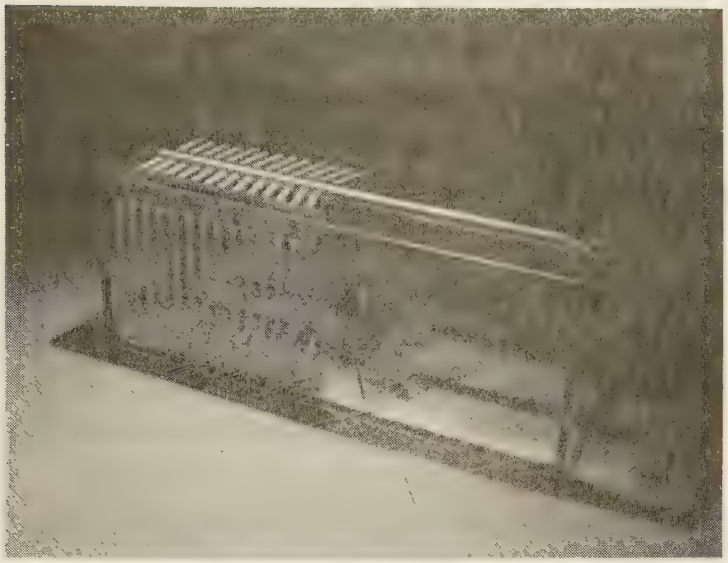


Abb.3.2.1/1: Lagerung des Versuchstiers in der Ganzkörpermeßanlage

3.2.2. Kalibrierung der Gesamtkörpermeßanlage mit einem Hundephantom

Zur Kalibrierung der Anlage wurde ein Hundephantom aus Plexiglas konstruiert (vergl. Abb. 3.2.2/1). Die anatomischen Daten des Hundes, die für den Phantombau als Grundlage dienten, ergaben sich zum einen aus der Größe des Tieres, aus Röntgenbefunden des Abdomens, sowie aus Literaturangaben (ANDERSEN 1970). In einem oben offenen, der Körpergröße ohne Kopf des Hundes entsprechenden rechteckigen Plexiglaskasten wurde oben, was dem Rücken des Tieres in Meßlagerung entsprach, ein hohler, verschließbarer Stab (Durchmesser 3 cm) als Wirbelsäule der Länge nach mittig eingeklemmt. Im 'Thoraxteil' des Phantoms wurden allseitig Rippen aus kleinen Plexiglasröhren entsprechend den anatomischen Verhältnissen des Hundes nachgebildet und angeordnet. Wirbelsäule und Rippen wurden mit Calziumphosphatpulver als knochenäquivalentes Streumaterial gefüllt. Die beiden RHS-Organe Leber und Milz wurden, allerdings idealisiert, ebenfalls aus Plexiglas nachgebildet. Die Maße hierfür stammten von sezierten Hunden der gleichen Zucht, die für andere pharmakologische Versuche getötet worden waren. Die beiden Organphantome wurden in mehreren Ausfertigungen hergestellt, waren hohl und zur Füllung mit Kalibrierlösung mit einem dicht verschließenden Füllstutzen versehen. Sie konnten durch kleine Halterungen so in den Plexiglaskasten eingesetzt werden, wie es den Röntgenbefunden des Versuchshundes entsprach. Nachdem die Organe positioniert waren, wurde der Kasten mit Plexiglasperlpolymerisat gefüllt. Somit waren die Organe austauschbar und es konnten andere mit Th-232- und Th-228-Lösungen gefüllte Organphantome eingesetzt werden. Sie waren mit gewebeäquivalentem Material umgeben.



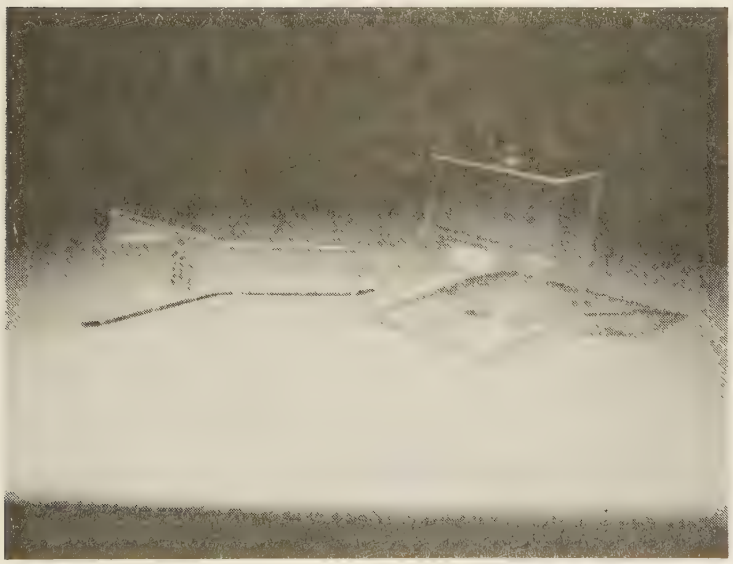


Abb. 3.2.2/1: Ganzkörperphantom und Organphantome

Die Kalibriermessungen des Phantoms sowie auch die Messungen des Versuchstieres wurden analog den Messungen bei der Untersuchung der Thorotrastsuspension im Energiebereich des Tl-208 und des Ac-228 durchgeführt. Für die Messungen im K-40-Energiebereich wurden auch hier Kalibriermessungen vorgenommen, indem das Phantom ohne Organe und Perlpolymerisat mit ca. 15 l einer KCl-Lösung bekannten Kaliumgehaltes gefüllt wurde. Da verschieden aktive KCl-Lösungen verwendet wurden, wurde die Meßzeit unterschiedlich gewählt, um einen etwa gleichen statistischen Fehler zu erhalten. Bestimmt wurden die Zählraten in den Energiebereichen des K-40 und des Ac-228.

Da die Kalibriermessungen an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden, wurden die Nulleffekte aller 3 Energiebereiche täglich, evt. auch zweimal täglich neu bestimmt, da Schwankungen von Tag zu Tag sowie auch in Abhängigkeit von der Tageszeit für die Meßkammer bekannt waren (Wetterlage, Ansaugen radioaktivitäthaltiger Luft über die Klimaanlage der Kammer (Rn-222)). Zur Bestimmung der Kalibrierfaktoren für die Energiebereiche des Ac-228 und des Tl-208 wurden je eine Leber und Milz aus Plexiglas mit verschieden aktiven Th-228- und Th-232-Kalibrierlösungen gefüllt. Insgesamt wurden 20 Messungen durchgeführt. Aus den Messungen mit Th-228-Kalibrierlösungen ließ sich der Streufaktor des Tl-208 in den Ac-228-Energiebereich bestimmen.

Berechnung der Kalibrierfaktoren:

Z_2^* = Gemessene nulleffektkorrigierte Impulsrate im Ac-228-Energiebereich einer Th-228-Kalibrierlösung (entspricht der Streuzählrate des Tl-208 in den Ac-228-Energiebereich)

Z_2^{**} = Gemessene nulleffektkorrigierte Zählrate im Ac-228-Energiebereich einer Th-232-Kalibrierlösung bzw. des Versuchshundes

Z_1 = Nulleffektkorrigierte Zählrate im Tl-208 Energiebereich einer beliebigen Messung (Versuchstier, Th-232-, Th-228-Kalibierlösungen)

Z_2 = Nulleffektkorrigierte Zählrate, die nur der Ac-228-Aktivität einer jeden beliebigen Messung entspricht

Z_2(K-40) = Nulleffektkorrigierte Zählrate, die das K-40 in den Ac-228-Energiebereich streut

Z(K-40) = Nulleffektkorrigierte Zählrate im Energiebereich des K-40 bei Messung von KCl-Lösungen im Phantom bzw. des Versuchstieres

Kalibrierfaktor K_1 für den Tl-208-Energiebereich

Definiert man den Kalibrierfaktor K_1 für den Tl-208-Energiebereich einer Probenmessung als

$$K_1 = \frac{A}{Z_1}$$

wobei A die Aktivität der Kalibrierlösung ist, so ergibt sich bei 20 Messungen verschiedener Th-228- und Th-232-Kalibrier-lösungen ein Mittelwert von

$$\bar{K}_1 = 0{,}150 \quad +/- \; 0{,}015 \quad \text{nCi . min}$$

Kalibrierfaktor K_2 für den Energiebereich des Ac-228

Ist der Kalibrierfaktor K_2 beschrieben durch

$$K_2 = A/(Z_2^{**} - \bar{f} \cdot Z_1)$$

so muß zunächst der Streufaktor f für die Streuung aus dem Tl-208-Bereich in den Meßbereich des Ac-228 bestimmt werden; hier gilt:

$$f = \frac{Z_2^*}{Z_1}$$

f wird aus jeder einzelnen Messung der Th-228-Kalibrierlösungen bestimmt. Als Mittelwert ergibt sich:

$$\overline{f} = 0{,}754$$

Aus Messungen mit verschieden aktiven Th-232-Kalibrierlösungen ergibt sich dann ein Kalibrierfaktor K_2 von

$$\overline{K}_2 = 0{,}056 \quad +/- \; 0{,}005 \quad \text{nCi . min}$$

Streufaktor f_K, mit dem das K-40 in den Ac-228-Energiebereich streut:

Der Streufaktor f_K ergibt sich aus den Messungen der KCl-Kalibrierlösungen zu

$$f_K = \frac{Z_2(K\text{-}40)}{Z(K\text{-}40)}$$

mit dem Mittelwert

$$\overline{f}_K = 0{,}62 \quad +/- \; 0{,}01$$

3.2.3. Ganzkörpermessungen des Hundes nach Thorotrastapplikation

Um das Versuchstier mit einer den Thorotrastpatienten analogen Menge an kolloidalem ThO_2 zu belasten, wurde über die Relation von Körpergewicht und Organgewichten von Leber und Milz des Standardmenschen und des Versuchshundes für diesen ein Volumen von 16 ml Thorotrast ermittelt.

Es wurde am Tage des Versuchsbeginns als Bolus in die Vene der Vorderpfote injiziert, nachdem der Hund zuvor sediert worden war. Die erste Messung in der Ganzkörpermeßanlage erfolgte 20 Minuten später. Die zweite Messung folgte nach einer Stunde. An den nächsten 6 Tagen wurde täglich einmal gemessen, dann nur noch zweitägig. Nach Ablauf von 140 Tagen wurde das Versuchstier getötet, um die Organe zu untersuchen (vergl. Kapitel 4).

Aus den Meßwerten im Ac-228-, Tl-208- und K-40-Energiebereich wurden die Nettozählraten bestimmt, wobei die Zählrate des Tl-208 nur noch um den Nulleffekt korrigiert werden mußte, während die des Ac-228 berechnet wurde nach:

$$Z_2 = Z_2^{**} - \bar{f} \cdot Z_1 - \bar{f}_K \cdot Z(K\text{-}40)$$

die Aktivitäten ergaben sich dann zu

$$A_1(t) = \bar{K}_1 \cdot Z_1(t)$$

$$A_2(t) = \bar{K}_2 \cdot Z_2(t)$$

3.2.4. Prüfung des konstruierten Phantoms

Da gleichzeitig mit der Applikation des Thorotrastes eine weitere Probe aus der gleichen Ampulle als 'Injektionsstandard' abgezweigt und parallel zum Tierversuch im Bohrloch gemessen wurde, konnte aus diesen Meßwerten die Aktivität zum Zeitpunkt der Injektion ermittelt werden. Sie betrug

A(Ac-228) = 128,9 nCi in 16 ml Suspension

während gemäß GKZ-Kalibrierung mittels Phantom und der initialen Zählrate der ersten Ganzkörpermessung im Ac-228-Bereich gefunden wurde:

A(Ac-228) = 98,2 nCi

Das Verhältnis zwischen beiden Werten ist 0,76. Im Tl-208-Energiebereich ergab sich ein Verhältnis von 0,78.

Es ist nun anzuführen, daß die Kalibrierung mit dem Phantom so durchgeführt wurde, als ob sich die Aktivität des ThO_2 auf die Leber und die Milz allein beschränke. Tatsächlich sind nur etwa 75 % der gesamten Aktivität auf diese Organe beschränkt, während sich die Rest auf zahlreiche andere Organe verteilt. Bei der Konstruktion des Phantoms war diesem Umstand jedoch nicht Rechnung zu tragen, da es schwer möglich ist, z.B. jeden anatomisch variablen Lymphknoten nachzubilden.

Da jedoch nur die relative Ganzkörperaktivität von Thorium-232-Folgeprodukten von Interesse war, ist der Unterschied von nachgeordneter Bedeutung.

3.3. Berechnungen zur Ganzkörperkinetik nach Thorotrastapplikation

Auf Grund der langen Halbwertzeit des Th-232 ist die Ra-228-Nachbildung während des Versuchszeitraums vernachlässigbar klein. Für das Ra-228 sind lediglich die Ausscheidung und Umverteilung von Interesse.

Beim Ra-224 sind die Verhältnisse anders; hier ist neben der Elimination auch die Nachbildung zu berücksichtigen. Radium wird einerseits ausgeschieden und in das Knochengewebe aufgenommen, andererseits aus den Konglomeratdepots in Leber und Milz in andere Kompartimente nachgeliefert.

3.3.1. Berechnung der Ra-228-Elimination

Hierzu dienen die Meßwerte im Ac-228-Energiebereich. Während der Ausscheidung von Ra-228 wird dessen Aktivität mit der effektiven Halbwertzeit abfallen, die auf Grund der vergleichbar langen physikalischen Halbwertzeit des Ra-228 näherungsweise der biologischen Halbwertzeit entspricht (Eliminationsprozess). Ist dieser abgeschlossen,wird der Aktivitätsabfall mit der physikalischen Halbwertzeit einhergehen.

Benennungen: A_{3T} = Aktivität der Teilchenfraktion, gemessen im Ac-228-Energiebereich. Sie entspricht der Ra-228-Aktivität der Teilchenfraktion

A_{3G} = Gesamte gemessene Aktivität im Ac-228-Energiebereich

A_{3I} = Zur Elimination kommende Ac-228-Aktivität, die der Aktivität der eliminierten Ionenfraktion entspricht

Es gilt: $A_{3I} = A_{3G} - A_{3T}$

Wenn T(Ra-228,biol.) die biologische HWZ des Ra-228 ist, dann gilt für den Fall der einfachen exponentiellen Retention:

$$A_{3I}(t) = A_{3I}(t_o) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T(Ra\text{-}228,biol)} \cdot t}$$

$$A_{3I}(t_o) = 31{,}5 \text{ nCi}$$

Daraus folgt für die Elimination der Ionenfraktion eine Halbwertzeit von

$$T(Ra\text{-}228,biol.) = 4{,}38 \text{ d}$$

Die effektive Halbwertzeit ist definiert als

$$T(eff) = \frac{T(phys).T(biol)}{T(phys)+T(biol)}$$

Sie beträgt

$$T(Ra\text{-}228,eff) = 4{,}37 \text{ d}$$

Die Abbildung 3.3.1/1 zeigt die Verläufe der Aktivitäten im Tl-208-Energiebereich und in dem des Ac-228 und die Elimina-

tion der Ionenfraktion.

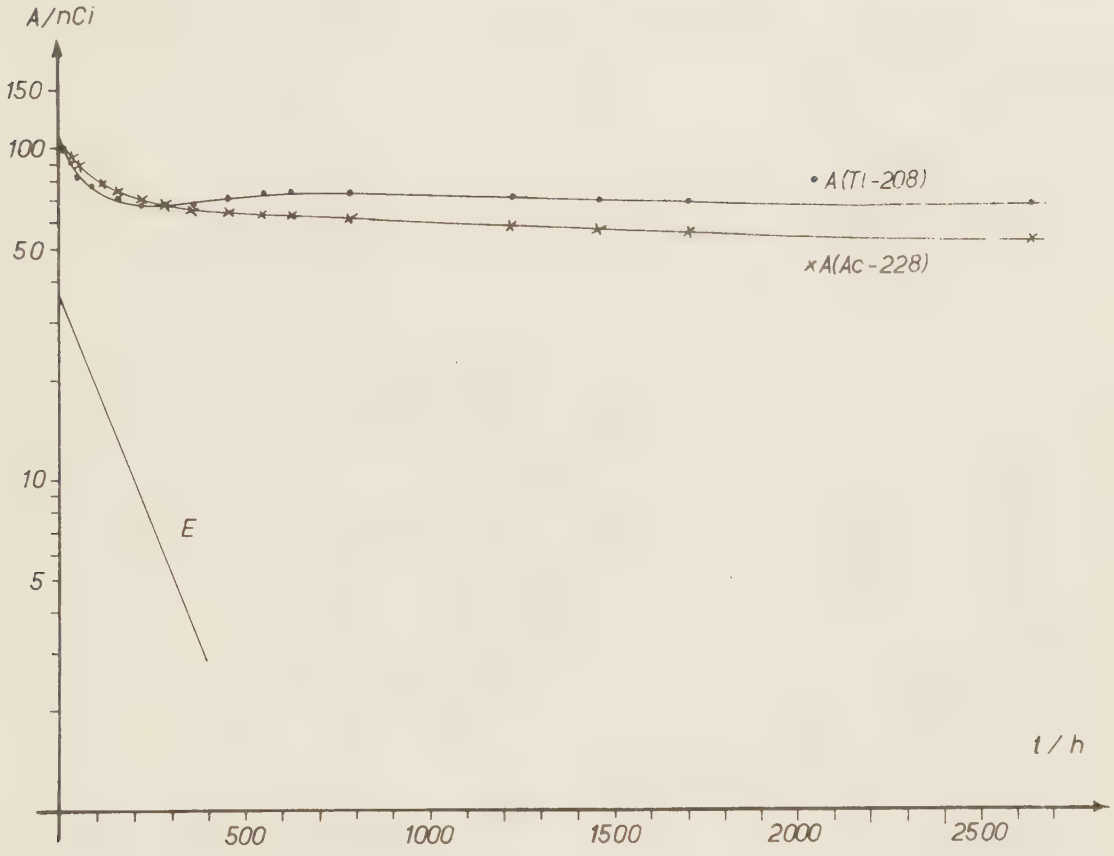


Abb. 3.3.1/1: Gesamtkörperkinetik nach ThO_2-Injektion am Hund

3.3.2. Kinetik des Radium-224

Ra-224 ist Teil der Ionenfraktion. Somit gilt auch hier die biologische Halbwertzeit, wie sie in Abschnitt 3.3.1. ermittelt wurde. Es kann nun die effektive HWZ für das Ra-224 ermittelt werden, was für die Berechnung der Ra-224-Nachbildung notwendig ist. Die Summe von noch vorhandenem und nachgebildetem Ra-224 sollte dann zu jedem Zeitpunkt den Meßwerten im Tl-208-Energiebereich entsprechen, unter Berücksichtigung des experimentellen Fehlers. Ist dieses der Fall, so ist bewiesen, daß die Annahme einer einfachen exponentiellen Retention für

die Ionenfraktion (vergl. 3.3.1) in guter Näherung richtig ist.

Es wird vorausgesetzt, daß die effektive Halbwertzeit des Ra-224 über dem Untersuchungszeitraum konstant war.

Begriffsbestimmungen:

$A_E(t)$ = nach Elimination von Ra-224 noch verbleibende Ra-224-Aktivität zum Zeitpunkt t

$A(Tl\text{-}208,t_o)$ = zum Zeitpunkt t_o vorhandene Aktivität im Tl-208-Energiebereich (erster GKZ-Meßwert)

$A_I(t)$ = zum Zeitpunkt t nachgebildetes Ra-224

$A_M(t)$ = Gleichgewichtsaktivität im Tl-208-Energiebereich

Unter Verwendung dieser Benennungen wird die Elimination des Ra-224 beschrieben durch

$$A_E(t) = A(Tl\text{-}208,t_o) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T(Ra\text{-}224,eff)} \cdot \Delta t}$$

Und seine Nachbildung aus Th-228 wird beschrieben durch

$$A_I(t) = A_M(t) \cdot (1-e^{-\frac{\ln 2}{T(Ra\text{-}224,eff)} \cdot \Delta t})$$

Dem Verlauf der Meßwerte im Tl-208-Bereich entsprechend wurde für $A_M(t)$ der Wert $A_M(544{,}76\ h) = 74{,}2\ nCi$ gewählt.

Die berechneten Werte sind in Tab. 3.3.2/1 zusammengefasst. Abbildung 3.3.2/1 gibt sie graphisch wieder.

Zeit n. Injekt. h	$A_E(t)$ nCi	$A_I(t)$ nCi	$A_E(t)+A_I(t)$ nCi	A(Tl-208,t) nCi
0,67	104,2	0,7	104,9	104,2
1,33	103,2	1,4	104,6	107,5
19,16	79,3	17,9	97,2	95,3
43,00	56,4	34,2	90,6	77,9
87,75	29,4	53,1	82,5	75,6
111,92	20,7	59,2	79,9	72,3
135,58	14,7	63,4	78,1	70,2
183,75	7,3	68,6	75,9	68,2
231,84	3,6	71,2	74,8	68,1
279,93	1,8	72,5	74,3	68,2
376,09	0,4	73,4	73,8	67,9
447,76	0,2	73,6	73,8	70,0
544,76	-	73,7	-	74,2
615,85	-	-	-	73,8
784,10	-	-	-	73,1
1216,35	-	-	-	73,9
2655,30	-	-	-	72,0

Tab. 3.3.2/1: Werte zur Kinetik des Radium-224

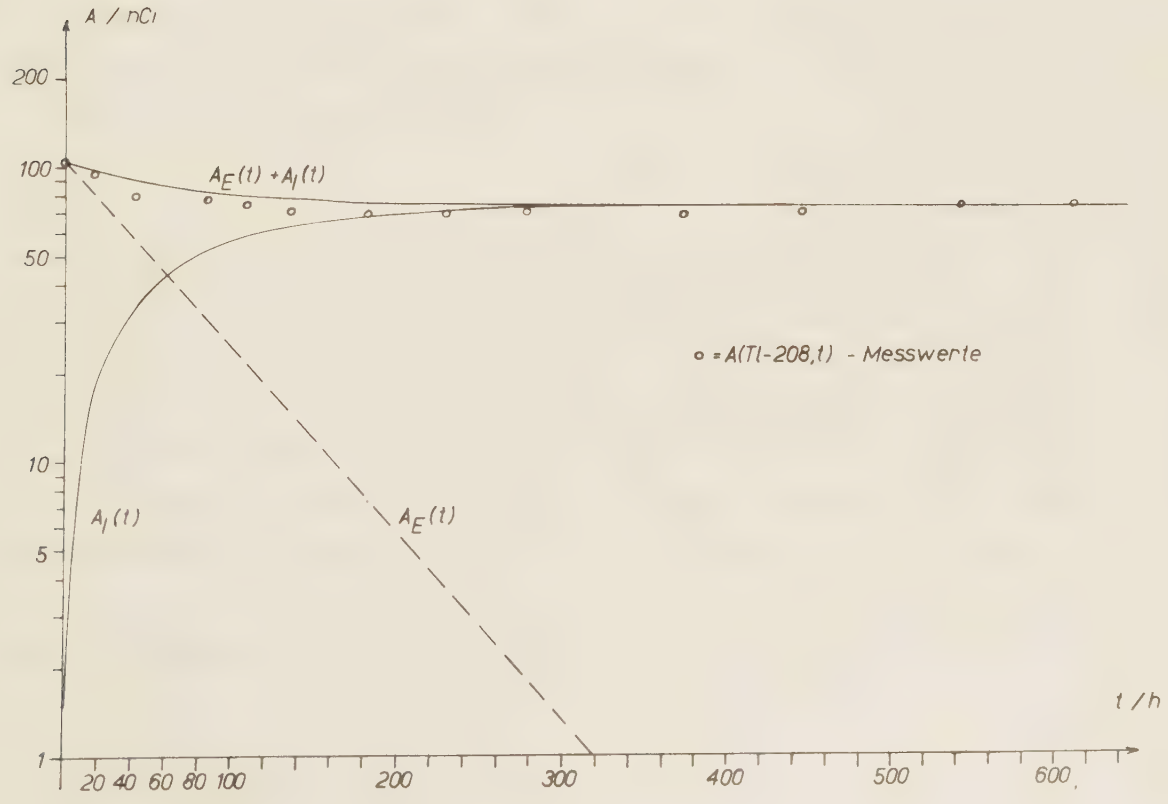


Abb. 3.3.2/1: Vergleich zwischen berechneter und gemessener Ra-224-Kinetik

3.4. Diskussion der Gesamtkörperbefunde und Literaturvergleiche

Für die biologischen Halbwertzeiten des Radium-228 und -224 nach ThO_2-Applikation sind für verschiedene Tierspezies experimentelle Befunde bekannt (Übersicht bei RIEDEL et al. 1977). Die Werte sind nur wenig vergleichbar (Maus 4,6 d, Hund 4,4 d, Mensch 7,0 d, Kaninchen 0,83 d als HWZ für Ra-228). Während Hund und Maus in den Relationen von Organ- und Körpergewichten sehr verschieden sind, finden sich hier ähnliche biologische Halbwertzeiten. Bei Mensch und Kaninchen ist dies genau umgekehrt.

Das in Ionenform applizierte Ra-228 wird ausgeschieden, was dem Abfall der Meßwerte im Ac-228-Energiebereich entspricht. Zur Ausscheidung kommt selbstverständlich nur ein Teil des applizierten Ra-228 und Ra-224. Ein anderer Teil wird vom Knochen retiniert. Nach ca. 22 Tagen ist die Ionenfraktion als ausgeschieden anzusehen. Die Nachbildung von Ra.228 aus Th-232 ist im Untersuchungszeitraum von 140 Tagen vernachlässigbar.

Durch die Berechnung der Ra-224-Elimination und -Nachbildung konnte gezeigt werden, daß beim Hund die Ausscheidung der Ionenfraktion in guter Näherung einer einfachen exponentiellen Retention folgt. FÖLL konnte dies bei Versuchen an der Maus nicht finden (FÖLL 1978). Für diese Differenzen zwischen Nager und Säuger müssen Unterschiede in der Kreislauf- und Nierenfunktion verantwortlich sein.

Im Tl-208-Energiebereich fallen die Meßwerte initial

ab. Dieses entspricht dem Zerfall des Ra-224 und dessen Ausscheidung mit der Ionenfraktion. Nach etwa 14 Tagen (vergl. Abb. 3.3.1/1) steigen die Meßwerte vorübergehend leicht an (vergl. auch Tab. 3.3.2/1). Zu diesem Zeitpunkt sind ca. 90 % der Ionenfraktion ausgeschieden. Das Ra-224 der Ionenfraktion ist im wesentlichen zu diesem Zeitpunkt ganz eliminiert. Der Anstieg der Meßwerte, der nach gut 3 Wochen abgeschlossen ist, kann über eine Anreicherung des Ra-224 in den Konglomeraten erklärt werden, den FÖLL nachweisen konnte (FÖLL 1978). Ursache hierfür ist die Vergrößerung der Konglomerate mit zunehmender Zeit nach ThO_2-Applikation (HAASE 1977). Dieser Vorgang findet im RHS statt, besonders in der Leber, und beeinflußt die Kinetik der Ionenfraktion nicht, soweit sie zum Zeitpunkt der Applikation in der Suspension vorhanden war.

4. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AKTIVITÄTSVERTEILUNG 140 TAGE NACH THOROTRASTAPPLIKATION AN DEN ORGANEN DES VERSUCHSHUNDES

4.1. Methodik

140 Tage nach Applikation des ThO_2-Sols wurde das Versuchstier getötet. Da zu erwarten war, daß sich die in Ionenform nachgebildeten Radiumnuklide der Thoriumzerfallsreihe teilweise im Blut befinden würden, war es nötig, die Organe vor der Untersuchung möglichst blutfrei zu bekommen. Aus diesem Grunde wurde das Versuchstier vor der Tötung stark sediert (Chlorpromazin und Methadon). In die Vena femoralis wurde ein Katheder zum Aderlass eingebunden. Über einen zweiten Katheder in der Arteria femoralis wurde physiologische Kochsalzlösung infundiert, und zwar in der gleichen Geschwindigkeit, in der Blut über den Aderlass abfloß. Die erste Blutprobe vor der Kochsalzinfusion wurde in einem Meßgefäß aufgenommen und der Gammaspektrometrie zugeführt.

Durch diese Infusionstechnik wurde eine kontinuierliche Verdünnung des Blutes und damit eine Auswaschung der inneren Organe erreicht. Insbesondere sollte erreicht werden, daß sich die Milz kontrahierte und ihr Sinusoidalblut ausschwemmte. Währenddessen wurde der Hund maschinell beatmet. Als Zeitpunkt des Todes wurde der Herzstillstand (Tonlosigkeit im Phonogramm, Null-Linie im EKG) festgehalten. Anschließend wurde der Hund in üblicher Technik seziert, wobei zunächst Leber und Milz entnommen wurden. Durch Ausdrükken sollten die Organe von intravasaler Restflüssigkeit (Blut und Kochsalzlösung) soweit wie möglich befreit werden. Sie wurden gewogen, in formalinhaltige Meßgefäße überführt und im Bohrloch gemessen. Anschließend wurden die Lun-

gen, die von Hiluslymphknoten weitgehend befreit wurden, entnommen. Desweiteren wurden entnommen: peritonäale Lymphknoten aus der Leberumgegend, Hiluslymphknoten, die Nieren, beide Femura. Die Oberschenkelknochen wurden mechanisch gespalten und das Knochenmark entnommen. Die Knochen wurden markseitig abgeschabt und wiederholt gespült.

Für die Messungen standen zwei Meßplätze zur Verfügung, die beide mit einem NaJ(Tl)-Bohrlocheinkristall und einem Vielkanalimpulshöhenanalysator ausgestattet waren. Als Probengefäße waren zuvor dicht verschließbare zylindrische Becher hergestellt worden, die sich genau in den Kristallhohlraum einpassten und so gute geometrische Verhältnisse boten.

Alle Proben wurden bis zu 1300 Stunden nach Tötung gemessen.

Zur Kalibrierung beider Meßplätze wurde in gleicher Weise wie schon unter 2.3. beschrieben, verfahren. Es soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden. Die Messungen der Organproben wurden ebenfalls analog Abschnitt 2.3. durchgeführt.

Die Berechnungen, soweit sie vom Rechenaufwand her umfangreich waren, wurden nach eigenen ALGOL-68-Programmen auf der CYBER 172 der Zentraleinrichtung für Datenverarbeitung der Freien Universität Berlin durchgeführt.

4.2. Bestimmung der Aktivitätskonzentration von Th-228 in verschiedenen Organen des Tieres

Parallel zu den Ganzkörpermessungen war eine Thorotrastsuspension gemessen worden. So konnte die Th-228-Aktivität zum Zeitpunkt der Tötung ermittelt werden zu

$$A(\text{Th-228}, t_T) = 8{,}6 \text{ nCi/ml}$$

Im Tl-208-Energiebereich fielen die Aktivitäten initial ab, was dem Zerfall von Wismut, Blei und Radium-224 entspricht. Anschließend schwankten die Zählraten um einen Mittelwert ($\overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*)$), der dem Th-228 entspricht. Nach 500 Stunden konnten die ersten Zählraten zur Ermittlung dieses Mittelwertes herangezogen werden. Der Zerfall von Th-228 während dieser Zeit wurde vernachlässigt, ebenso die Nachbildung. Es folgt daraus:

$$A(Th\text{-}228,t_T) = \overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*) \cdot \overline{K}_1$$

Die Werte für verschiedene Organe sind in der Tabelle (Tab. 4.2/1) dargestellt.

Organ	Proben-gewicht g	Organ-gewicht g	Th-228-Aktivitäts-konzentration pCi/g
Leber	407,88	407,88	220,0
Milz	37,37	87,37	64,6
Lymphkn	1,40	unbek.	14,3
Nieren	64,00	64,00	1,8
Lungen	99,64	99,64	2,2
Skelett	19,07	1400,00 1)	5,8 2)

1) gemäß Literatur, ANDERSEN 1970
2) Es ist nicht auszuschließen, daß sich zwischen Knochenbälkchen befindliches Mark bei der Präparation nicht vollständig entfernen ließ.

Tab. 4.2/1: Th-228-Aktivitätskonzentrationen für verschiedene Organe 140 d nach ThO_2-Applikation am Hund

4.3. Bestimmung der Pb-212-Aktivitätskonzentrationen verschiedener Organe

Zwar hat Pb-212 eine kurze Halbwertzeit, als Mutternuklid für Alphastrahler ist es für spätere Dosisbetrachtungen jedoch nicht zu vernachlässigen.

4.3.1. Pb-212-Aktivität im Blut

Ähnlich den Überlegungen in Kapitel 4.2 bei der Berechnung des Th-228, findet man im Blut bereits 150 Stunden nach der Tötung ein Schwanken der Meßwerte um einen hier sehr niedrigen Mittelwert im Tl-208-Energiebereich, $\overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*)$. Abbildung 4.3.1/1 zeigt, daß das Verhältnis $Z(Tl\text{-}208,t)/\overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*)$ graphisch gegen die Zeit dargestellt, mit der HWZ des Pb-212 abfällt. Dem Pb-212 entspricht die Differenz

$$D(t) = Z(Tl\text{-}208,t) - \overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*) \quad \text{für } t > 150 \text{ h}$$

Als Korrektur wird der Faktor k -wie in der Vorbemerkung zu Abschnitt 2.4.7- berücksichtigt und es ergibt sich für Pb-212 eine Aktivitätskonzentration im Blut von

$$A(Pb\text{-}212,Blut,t_T) = 7{,}1 \text{ pCi/g}$$

4.3.2. Pb-212-Aktivität in Lungen und Nieren

Genau wie in 4.3.1. für das Blut hergeleitet, läßt sich auch für die beiden Organe Nieren und Lungen eine Differenz D(t) bilden, woraus die Aktivitätskonzentration un-

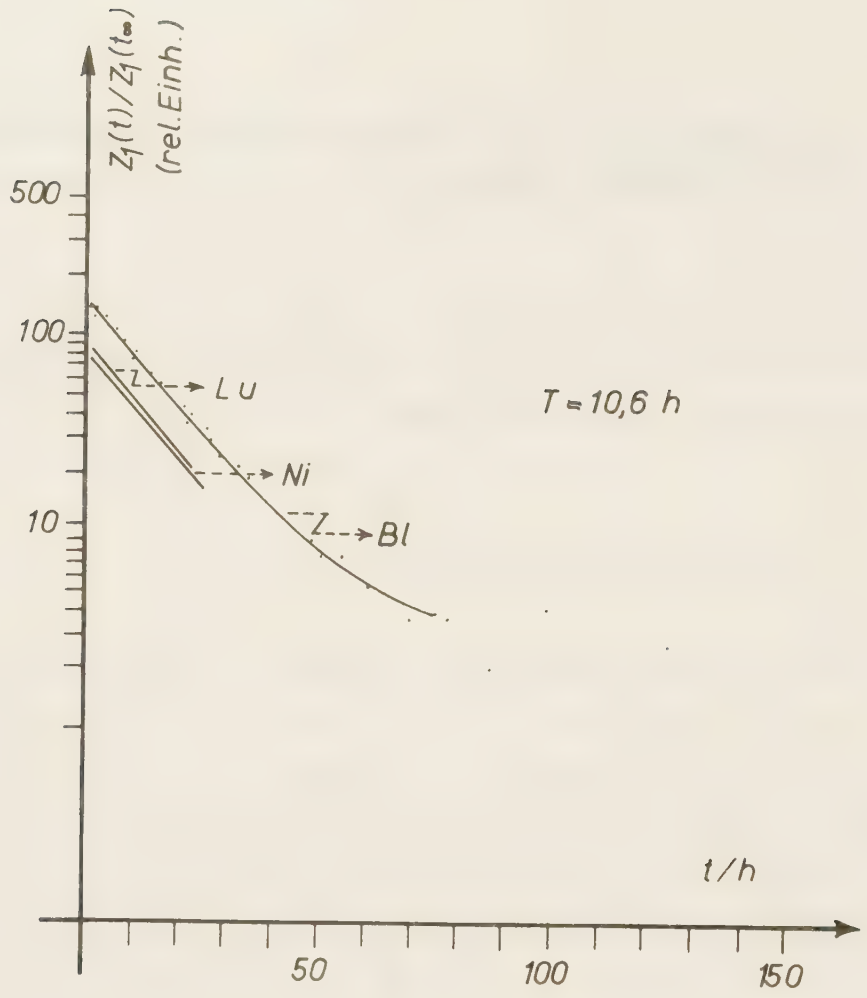


Abb. 4.3.1/1: Zur Berechnung des Pb-212 verschiedener Organe nach ThO_2-Appl. am Hund
Lu = Lungen, Ni = Nieren, Bl = Blut

ter Berücksichtigung des Faktors k (vergl. 2.4.7) zum Zeitpunkt der Tötung ermittelt wird zu

$$A(\text{Pb-212},\text{Lu},t_T) = 16{,}8 \quad \text{pCi/g}$$
$$A(\text{Pb-212},\text{Ni},t_T) = 12{,}9 \quad \text{pCi/g}$$

(Vergl. Abb. 4.3.1/1) Lungen und Nieren weisen eine höhere Aktivität auf als das Blut. Dieser Befund ist zum einen durch die Abatmung von Rn-220 über die Lungen, zum anderen durch die Ausscheidung von Blei über die Nieren zu deuten.

4.4. Berechnung der Aktivitätsverhältnisse Ra-224/Th-228 und Pb-212/Th-228 verschiedener Organe

Das Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 beginne sich zum Zeitpunkt $T_o = 0$ einzustellen und habe zu diesem Zeitpunkt den Wert X_o. Zum Zeitpunkt der Tötung des Versuchshundes bestehe dann ein Aktivitätsverhältnis X_T, das sich jedoch der unmittelbaren experimentellen Bestimmung entzieht. Es ist jedoch ein Verfahren bekannt, das mit Hilfe einer Koordinatentransformation die Berechnung dieses Aktivitätsverhältnisses zum Zeitpunkt der Tötung ermöglicht (KAUL und HEYDER 1968).

Hat sich zwischen dem Zeitpunkt der Tötung, t_T, und einem bestimmten Zeitpunkt t_i ein laufendes radioaktives Gleichgewicht zwischen Pb-212 und seinem Folgeprodukt Bi-212 (HWZ = 60,5 min) eingestellt, so läßt sich das Aktivitätsverhältnis X_i zwischen Ra-224 und Th-228 zum Zeitpunkt t_i bestimmen aus den im 2.62 MeV-Photopeak des Tl-208 bestimmten Zählraten, wobei

$$X_i = \frac{A(\text{Ra-224}, t_i)}{A(\text{Th-228}, t_T)}$$

ist. Zum Verständnis dieser Zusammenhänge betrachte der Leser die Abbildung 4.4/1, wo diese Koordinatentransformation noch einmal bildlich dargestellt ist.
Der Übersichtlichkeit wegen werden bei der Herleitung der Bestimmungsgleichung von X_i folgende Abkürzungen verwendet:

$\lambda_{5,8}$ = Zerfallskonstante des 5. und 8. Gliedes der Thoriumzerfallsreihe, Ra-224 und Pb-212.

t_j = Zeitpunkt der Messung der Zählrate Z(Tl-208) mit $t_j > t_i$

$$Z_1 = Z(T1\text{-}208)$$
$$Z_1(t_*) = Z(T1\text{-}208, t_*)$$

$$X_i = \frac{\lambda_8 - \lambda_5}{\lambda_8 (e^{-\lambda_5 t_j} - \lambda_8 t_j)} \cdot \left(\frac{Z_1(t_j)}{Z_1(t_*)} - 1 - \right.$$

$$\frac{Z_1(t_i)}{Z_1(t_*)} \cdot e^{-\lambda_8 t_j} + \frac{\lambda_8}{\lambda_8 - \lambda_5} \cdot e^{-\lambda_5 t_j}$$

$$\left. - \frac{\lambda_5}{\lambda_8 - \lambda_5} \cdot e^{-\lambda_8 t_j} \right)$$

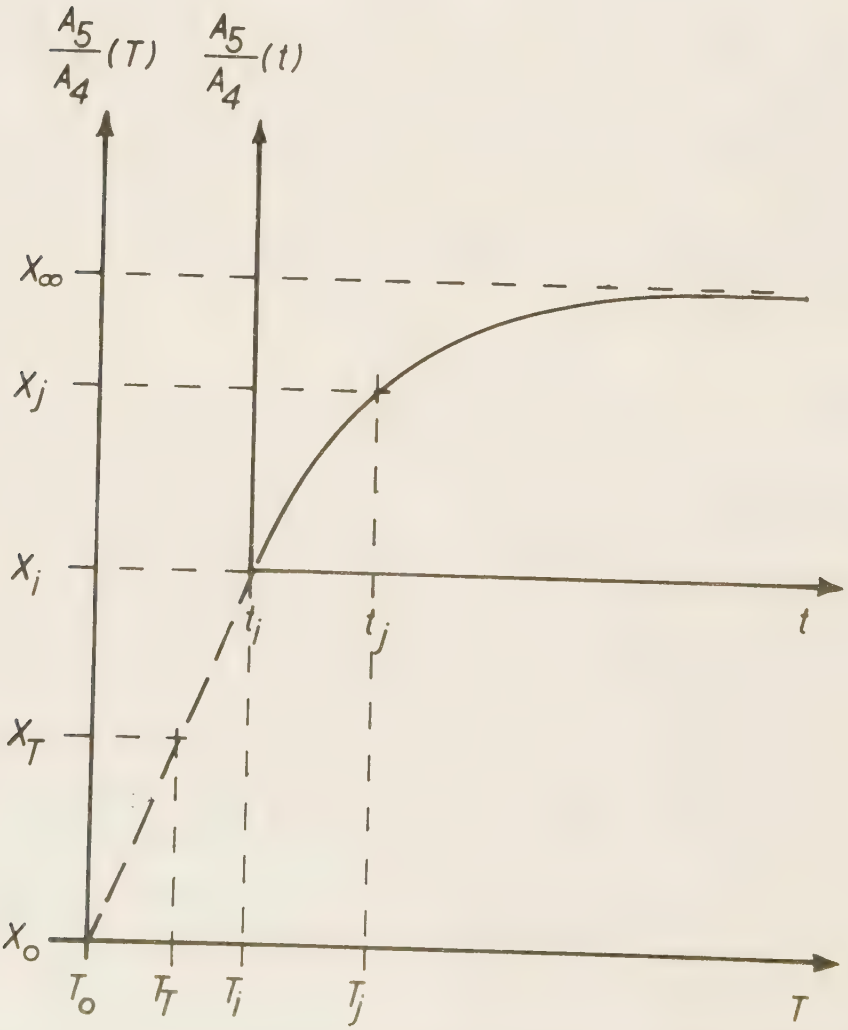


Abb.4.4/1: Koordinatentransformation zur Berechnung von X_i

Zum Zeitpunkt T_T beträgt das Aktivitätsverhältnis dann

$$\frac{A(Ra\text{-}224, T_T)}{A(Th\text{-}228, T_T)} = 1 - (1-X_i) \cdot e^{+\lambda_5 \Delta T_i}$$

Für die Bestimmung des Aktivitätsverhältnisses zwischen Pb-212 und Th-228 geben KAUL und HEYDER folgende Berechnung an (KAUL und HEYDER 1968):

$$\frac{A(Pb\text{-}212, T)}{A(Th\text{-}228, T)} = Y_T = e^{+\lambda_8 \tau_j} \left(\frac{Z_1(\tau_j)}{Z_1(\tau_*)} - 1 - (X_T - 1) \right.$$

$$\left. \cdot \frac{\lambda_8}{\lambda_8 - \lambda_5} \cdot e^{-\lambda_5 \tau_j} - \frac{e^{-\lambda_8 \tau_j}}{\lambda_8 - \lambda_5} (\lambda_5 - X_T \cdot \lambda_8) \right)$$

Hier ist τ_T der Zeitpunkt der Tötung und τ_i größer als 10 Stunden, um laufendes Gleichgewicht zwischen Pb-212 und Bi-212 zu garantieren. Abbildung 4.4/2 zeigt qualitativ die zeitliche Änderung des Aktivitätsverhältnisses Pb-212/Th-228, wie sie durch die obige Gleichung quantitativ beschrieben ist.

4.4.1. Aktivitätsverhältnisse Ra-224/Th-228 in Leber, Milz, Nieren und Lungen

Die Meßwerte $Z_1(t)/Z_1(t_*)$ sind in der Abbildung 4.4.1/1 graphisch als Funktion der Zeit dargestellt. Mit ihrer Hilfe konnte das Aktivitätsverhältnis X_T zwischen Ra-224 und Th-228 für den Tötungszeitpunkt mittels der Gleichungen aus Abschnitt 4.4. berechnet werden.

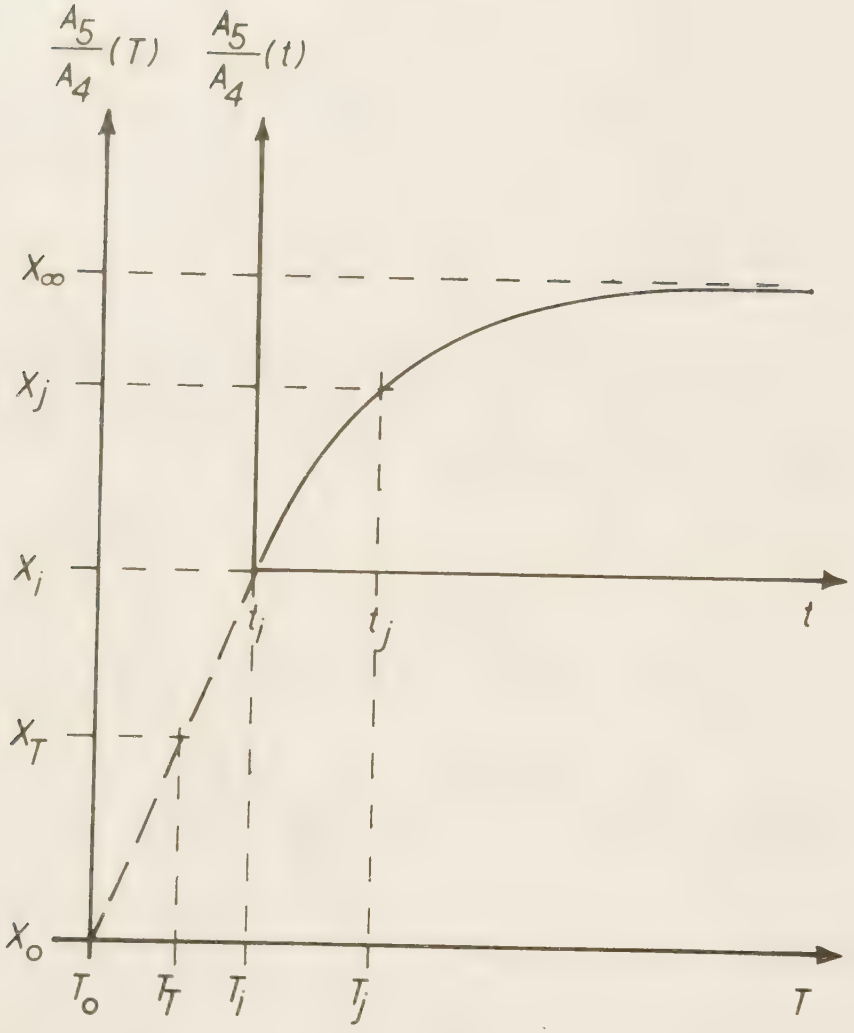


Abb. 4.4/2: Zeitlicher Verlauf des Aktivitätsverhältn. A_8/A_4 und Verwendung der in den Gleichungen verwendeten Symbole (A_8=Pb-212, A_4=Th-228)

Es ergab sich für die Leber ein X_T von 0,73, für die Milz 0,60. Es wurde zunächst ein X_i aus verschiedenen Zeiten nach Tötung und deren Zählratenverhältnis $Z_1(t)/Z_1(t_*)$ berechnet (n = 23). Die Mittelwerte besaßen einen Variationskoeffizienten VK = 2,5 % (Leber) und VK = 6,4 % (Milz). Für die Nieren ergab sich ein X_T = 1,50 (VK = 17%) und in den Lungen ein X_T = 0,62 (VK = 16 %).

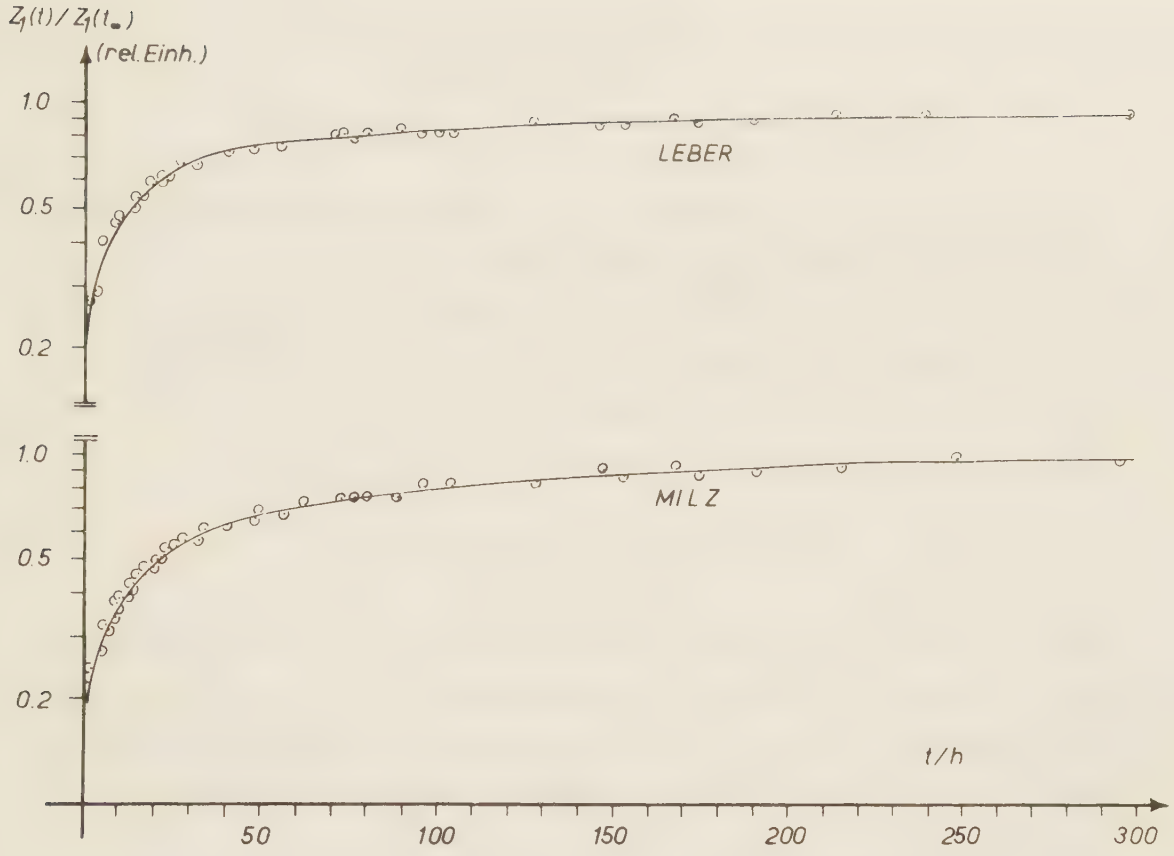


Abb. 4.4.1/1: Verhältnis der Meßwerte $Z_1(t)/Z_1(t_*)$ als Funktion der Zeit

4.4.2. Aktivitätsverhältnis Pb-212/Th-228 in Leber und Milz

Dieses Aktivitätsverhältnis für den Tötungszeitpunkt Y_T wurde nach der entsprechenden Gleichung in Abschn. 4.4. berechnet. Für die Leber ergab sich ein Y_T = 0,21 (VK = 10 %) und in der Milz betrug Y_T = 0,18 (VK = 13 %).

4.4.3. Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 im markfreien Skelett

Die Messung der Zählraten im Tl-208-Energiebereich der aufbereiteten Knochenproben erwies sich als unsicher, da sie lediglich einem 3 - 4-fachen Nulleffekt entsprachen. Dennoch strebten die Werte nach etwa 300 Stunden einem, dem Th-228 zuzuordnenden Mittelwert zu, aus dem sich eine Aktivitätskonzentration berechnen ließ zu

$$A(\text{Th-228},t_T) = 5{,}9 \quad \text{pCi/g}$$

Die Abbildung 4.4.3/1 zeigt die graphische Darstellung der Differenz zwischen den Meßwerten im Tl-208-Energiebereich, A(Tl-208,t), und der oben ermittelten Th-228-Aktivität. Diese Differenz entspricht ja der Aktivität des Ra-224. Der Verlauf der Werte mit der Zeit (Abb.4.4.3/1) wird in Kapitel 4.11. ausführlich diskutiert.

Aus den Werten

$$A(\text{Ra-224},t) = A(\text{Tl-208},t) - A(\text{Th-228},t_T)$$

$$\text{für} \quad 47\ \text{h} \leq t \leq 240\ \text{h}$$

konnte vermittels exponentielle Kurvenanpassung bei einem Bestimmtheitsmaß $r^2=0{,}61$ die Ra-224-Aktivität zum Zeitpunkt der Tötung ermittelt werden zu

$$A(\text{Ra-224},t_T) = 12{,}5 \ \text{pCi/g}$$

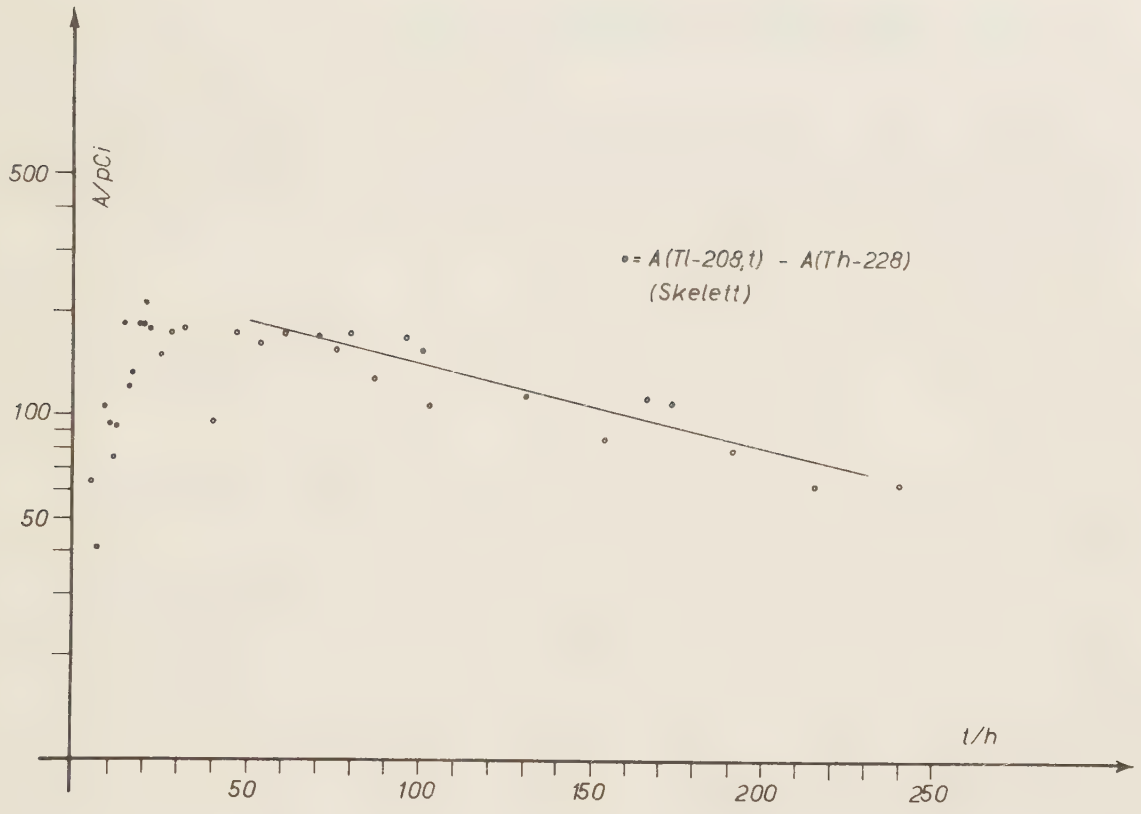


Abb. 4.4.3/1: Zur Berechnung der Ra-224-Aktivität im Skelett

4.5. Ra-228-Aktivität im Skelett

Vorausgesetzt, daß sich Ac-228 im laufenden Gleichgewicht mit Ra-228 befindet (was nach spätestens 10 Halbwertzeiten des Ac-228 weitestgehend der Fall ist), entsprechen die Zählraten im Ac-228-Energiebereich der Ra-228-Aktivität, da dessen Halbwertzeit sehr groß gegenüber dem Beobach - tungszeitraum ist.
Für den Zeitpunkt t_T ergab sich:

$$A(\text{Ra-228}, t_T) = 26{,}7 \text{ pCi/g}$$

4.6. Ra-228-Aktivität in Leber und Milz

Spätestens 100 h nach der Tötung des Versuchshundes besteht laufendes radioaktives Gleichgewicht zwischen Ac-228 und Ra-228. Da für den Meßzeitraum Δt (Zeit nach Tötung bis zum Meßzeitpunkt) gilt:

$$\Delta t \ll T(\text{Ra-228})$$

und

$$\Delta t \ll T(\text{Th-232}), T(\text{Ra-228}) \ll T(\text{Th-232})$$

ist die Aktivität des Ra-228 zum Zeitpunkt t_T definiert durch die einfache lineare Beziehung

$$A(\text{Ra-228}, t_T) = \overline{Z}(\text{Ac-228}, t) \cdot \overline{K}_2$$
$$\text{für} \quad t \geq 100 \text{ h}$$

Es folgt für die Leber

$$A(\text{Ra-228}, t_T) = 42{,}1 \ +/- \ 0{,}7 \text{ pCi/g}$$

und für die Milz

$$A(\text{Ra-228}, t_T) = 11{,}1 \ +/- \ 0{,}3 \text{ pCi/g}$$

4.7. Ra-224-Aktivität im Blut (eine Abschätzung)

Während die Zählraten im Tl-208-Energiebereich der Blutprobe in den ersten 100 Stunden nach Tötung den Zerfall des Pb-212 wiederspiegeln, erreichen sie nach 150 Stunden einen Wert $\overline{Z}(\text{Tl-208}, t_*)$ von 1,78 Min^{-1} (Vergl. auch 4.3.1). Zwar kann aus den sehr kleinen Zählraten für $t > 150$ h keine Kinetik mit der Halbwertzeit von 3,64 d des Ra-224 ermittelt werden, jedoch ist aus theoretischen Erwägungen ersichtlich, daß es sich hierbei um die Ra-224-Aktivität des Blutes han -

deln muß: Es sind bereits mehr als 10 Halbwertzeiten des Pb-212 vergangen, sodaß dieses sich zu über 99 % mit Ra-224 im Gleichgewicht befindet. Andererseits ist im Tl-208-Energiebereich bereits nach 600 Stunden nur noch der Nulleffekt meßbar, zu einer Zeit also, zu der evt.im Blut vorhandenes Th-228 noch nicht zerfallen sein könnte (vergl. Abb. 4.3.1/1). Darum wird $\overline{Z}(Tl\text{-}208,t_*)$ für $t > 150$ h als Maß für die Ra-224-Aktivität angesehen. Abschätzend ergibt sich

$$A(Ra\text{-}224,t_T) \approx 0{,}1 \text{ pCi/g}$$

Über die Ra-228-Aktivität des Blutes kann keine Aussage gemacht werden, da die Zählraten im Ac-228-Energiebereich vom Nulleffekt nicht verschieden waren. Es war aus experimentellen Gründen nicht möglich, eine größere Blutprobe für bessere Zählratenausbeuten zu bekommen, da dieses den vorzeitigen Tod des Versuchshundes durch Hypovolämie bedeutet hätte.

4.8. Berechnung der Bi-212-Aktivität für Leber und Milz

Da die Zeit für eine gammaspektrometrische Messung im Bereich des Tl-208 nicht vernachlässigbar klein gegenüber der Halbwertzeit des Wismut-212 (T = 60,5 min) ist, ist der Zerfall des Bi-212 während der Meßzeit zu berücksichtigen. Während einer Messung, also zwischen t_1 (Beginn der Messung) und t_2 (Ende der Messung), zerfällt einerseits Bi-212, andererseits wird es aus dem Pb-212-Zerfall während der gleichen Zeit nachgebildet. Ist der Zeitpunkt t_T der Zeitpunkt der Tötung und t_i der Zeitpunkt des Beginns einer Messung der Organprobe mit $t_T = 0 < t_i$ und t_{i+1} das Ende dieser

Messung, so läßt sich die Aktivität des Wismut zum Zeitpunkt t_T ermitteln wie folgt.
(Hierbei ist A_9 = Aktivität des Bi-212, A_8 = Aktivität des Pb-212).

$$A_9(t_T) = e^{\lambda_9 t_i} \cdot (A_9(t_i) - A_8(t_T) \cdot (1-e^{-\lambda_9 t_i}))$$

Das bedeutet, die Wismutaktivität zum Tötungszeitpunkt wird aus der Bi-212-Aktivität zum Beginn der Messung (t_i) über die Zerfallsfunktion des Bi-212 unter Rückschluß auf den Zeitpunkt t_T berechnet, abzüglich des bis dahin aus dem Blei-212-Zerfall nachgebildeten Bi-212.

Wie oben gesagt, muß jedoch das Zeitintervall $/t_i - t_{i+1}/$ berücksichtigt werden. Daraus folgt dann:

$$A_9(t_{i+1}) = A_9(t_i) \cdot e^{-\lambda_9(t_{i+1}-t_i)} + A_8(t_T) \cdot \cdot (1-e^{-\lambda_9(t_{i+1}-t_i)})$$

Der mittlere Wert für die Aktivität des Bi-212 während der Messung ergibt sich dann durch die Integration über das Zeitintervall $/t_i - t_{i+1}/$:

$$\overline{A}_9(t_{i+1}-t_i) = \frac{A_9(t_i)}{(t_{i+1}-t_i)} \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{-\lambda_9 t} \, dt + \frac{A_8(t_T)}{(t_{i+1}-t_i)} \cdot \int_{t_i}^{t_{i+1}} (1-e^{-\lambda_9 t}) \, dt$$

Für den Zeitpunkt t_T gilt dann:

$$A_9(t_T) = e^{\lambda_9 t_i} \left(\frac{\lambda_9 (t_{i+1}-t_i)}{\left(e^{-\lambda_9 t_i} - e^{-\lambda_9 t_{i+1}} \right)}\right) \cdot$$

$$\cdot \left(\bar{A}_9(t_{i+1}-t_i) - A_8(t_T) \cdot \right.$$

$$\left. \cdot \left(1 - \frac{e^{-\lambda_9 t_i} - e^{\lambda_9 t_{i+1}}}{\lambda_9 (t_{i+1}-t_i)}\right)\right)$$

$$- A_8(t_T) \cdot \left(1-e^{-\lambda_9 t_i}\right)\Big)$$

Dieser Zusammenhang wurde durch HEYDER und KAUL theoretisch formuliert. Die Autoren prüften die so berechneten Bi-212-Werte mit von ihnen durch Bestimmung der Quantenrate gemessenen Werten und fanden eine gute Übereinstimmung (HEYDER und KAUL 1968).

Unter Verwendung der eigenen Werte konnte die Bi-212-Aktivität von Leber und Milz ermittelt werden zu:

Leber:	$A(\text{Bi-212}, t_T)$ = 65,6 pCi/g	(VK=11 %)
Milz:	$A(\text{Bi-212}, t_T)$ = 16,0 pCi/g	(VK=19 %)

(Berechnet aus mehreren Messungen im Tl-208-Energiebereich von 0,35 bis 1,0 Stunden nach Tötung).

4.9. Th-232-Aktivität einzelner Organe

Zwar konnten alphaspektrometrische Messungen zur Th-232-Bestimmung nicht durchgeführt werden, jedoch kann im Untersuchungszeitraum von 140 Tagen Konstanz für das Aktivitätsverhältnis Th-232/Th-228 angenommen werden. Allerdings ist die Einschränkung aus Abschnitt 2.4.14. hierhin zu übertragen. Die Angaben der Tabelle 4.9/1 basieren auf der Annahme, daß der Organismus zwischen den beiden Thoriumisotopen nicht zu diskriminieren vermag (KAUL 1969, PARR 1969). Es wurde ein Aktivitätsverhältnis von 0,36 zwischen Th-228 und Th-232 zu Grunde gelegt.

Leber	611,1	pCi/g
Milz	179,3	pCi/g
Lymphknoten	39,7	pCi/g
Lungen	6,0	pCi/g
Nieren	5,0	pCi/g

Tab. 4.9/1: Th-232-Aktivitätskonzentrationen verschiedener Organe des Hundes

4.10. Zusammenfassung der Aktivitätsverhältnisse der Organe 140 Täge nach ThO_2-Applikation am Hund, Literaturvergleiche

Die Aktivitätsverhältnisse der verschiedenen untersuchten Organe sind in der Tabelle 4.10/1 zusammenfassend dargestellt.

Geht man davon aus, daß die Th-228-Aktivität auf die Konglomerate beschränkt ist, so sind 2/3 der applizierten Aktivität in der Leber gespeichert (vergl.Tab. 4.10/1).

ORGAN	% D. APPL. Th-228-AKTIVITÄT
Leber	66,2
Milz	4,1
Lymphkn. d. Leberregion	0,02 (1)
Nieren	0,09
Lungen	0,16
Skelett	12,7 (2),(3)

(1): Das Gesamtgewicht der Lymphknoten ist unbekannt, sodaß sich diese Angabe auf die bei der Präparation erreichten Lymphknoten beschränkt.
(2): Das Ergebnis der aliquoten Probe wurde auf 1400 g Gesamtknochengewicht umgerechnet (gemäß ANDERSEN 1970)
(3): Der Wert ist nur eingeschränkt gültig, da vollständige Markfreiheit bei der Präparation möglicherweise nicht erreicht wurde.

Tab. 4.10/1: Th-228-Aktivitäten in % der applizierten Aktivität 140 Tage nach Thorotrast-Applikation am Hund

ORGAN	AKTIVITÄTSVERHÄLTNISSE				
	Ra-228 / Th-232	Th-228 / Ra-228	Ra-224 / Th-228	Pb-212 / Th-228	Bi-212 / Th-228
Leber	0,07	5,30	0,73	0,21	0,30
Milz	0,06	5,80	0,60	0,18	0,25
Nieren	--	--	1,50	7,41	--
Lungen	--	--	0,62	8,20	--
Skelett (1)	--	0,22	2,10	--	--

(1): Vollständige Markfreiheit wurde möglicherweise bei der Präparation nicht erreicht.

Tab. 4.10/2: Aktivitätsverhältnisse zwischen Th-232 und/oder Folgeprodukten in verschiedenen Organen des Hundes 140 d nach ThO_2 - Applikation.

Hinsichtlich der Aktivitätsverhältnisse zwischen Th-232 und/oder Folgeprodukten diverser Tierspezies liegen eine ganze Reihe tierexperimenteller Befunde vor (Tab. 4.10/3). Die Befunde sind hinsichtlich des Verhältnisses Ra-228/Th-232 nicht vergleichbar, da die Autoren verschieden 'alte' Thorotrastsuspensionen verwendeten und auch die Zeiten nach Herstellung und Applikation bzw. nach Applikation verschieden lang waren.

SPEZIES	AKTIVITÄTSVERHÄLTNISSE			
	Ra-228 / Th-232	Ra-224 / Th-228	Pb-212 / Th-228	Bi-212 / Th-228
Maus (1)	0,04	0,36	0,11	--
Ratte (2)	0,27	0,47	0,22	0,17
Ratte (1)	0,07	0,41	0,07	--
Kaninchen (3)	0,35	0,75	0,22	0,41
Hund (2)	0,18	0,55	0,19	--
Hund (4)	0,07	0,73	0,21	0,30
Mensch (3)	0,4	0,7	0,4	0,3

(1)=RIEDEL et al. 1977 und FÖLL 1978, (2)= PARR et al. 1969, (3)=KAUL 1973, (4)=eigene Befunde

Tab. 4.10/3: Aktivitätsverhältnisse in der Leber nach ThO_2-Appl. an versch. Tierspezies; ein Literaturvergl.

Besetzt man die Aktivitätskonzentrationen verschiedener Th-232-Folgeprodukte in der Leber mit dem Index 100, so ist ein recht anschaulicher Vergleich zwischen den verschiedenen selbst untersuchten Organen möglich (Tab.4.10/4).

ORGAN	Th-228	Ra-228	Ra-224	Pb-212	Bi-212
Leber	100	100	100	100	100
Milz	29,3	26,4	24,1	25,1	25,6
Nieren	0,8	--	1,7	31,0	--
Lungen	1,0	--	0,8	40,5	--
Skelett (1)	2,7	--	--	--	--
Lymphkn.	6,5	--	--	--	--
Blut	--	--	0,04	17,0	--

(1): Vollständige Markfreiheit wurde bei der Präparation möglicherweise nicht erreicht.

Tab. 4.10/4: Relative Aktivitätskonzentrationen verschiedener Organe des Hundes 140 d nach ThO_2-Applikation

4.11. Diskussion der Organbefunde

Aus der bereits beschriebenen Rückstoßtheorie würde man erwarten, im Blut nennenswerte Ra-224- und Ra-228-Aktivitäten nachzuweisen. Die beiden Radiumisotope können nämlich ihren Rückstoßenergien entsprechend ihre Depots in den Konglomeraten insbesondere in Leber und Milz verlassen. Einerseits werden sie in den Osteoblasten angereichert, andererseits gelangen sie zur Ausscheidung über die Nieren. In jedem Falle sind sie auf diesem Wege an das Blut als Transportmedium gebunden. Es überrascht zunächst, daß in den eigenen Versuchen Ra-228 gar nicht und Ra-224 nur in geringer Aktivität nachgewiesen werden konnte. Dieser Befund deckt sich mit entsprechenden Ergebnissen von PARR, nach denen in Blutproben von Thorotrastpatienten beide Radiumisotope nur in von Null nicht verschiedenen Aktivitäten zu finden waren (PARR et al. 1969). KAUL gibt jedoch an, daß von der im RHS dauernd nachgebildeten Ra-224-Aktivität nur 35 % die Konglomerate verlassen können (Versuche an Kaninchen, KAUL 1969). Bei den relativ langen Halbwertzeiten der Mutternuklide des Ra-228 und Ra-224 wird so die geringe Aktivität im Blut verständlich.

Erwartungsgemäß ist das Verhältnis Pb-212/Ra-224 im Blut groß (Ca. 78). Der Ausscheidungsvorgang von Pb-212 aus den Konglomeraten im RHS muß als Summe verschiedener Prozesse angesehen werden: So kann Thoron (RN-220) als Produkt des Alphazerfalls von Ra-224 und auch Po-216 durch relativ hohe Rückstoßenergien zu einem großen Teil die Thorotrastteilchen der Konglomerate verlassen, jedoch nur zu einem geringen Teil die Konglomerate selbst. Der überwiegende Teil der Rückstoßkerne wird sich noch innerhalb der Konglomerate befinden und diese nur durch Diffusion verlassen können (KAUL 1969). Da die Halbwertzeit der Rückstoßkerne jedoch recht klein gegenüber der Diffusionsstrecke ist, werden viele Po-216-Kerne noch innerhalb der Konglomerate zerfallen, wobei dann die entstehenden Pb-212-Rückstoßkerne wenigstens teilweise die Konglomerate verlassen können. Auch für solche Pb-212-Kerne, die sich außerhalb der ThO_2-Teilchen, aber noch innerhalb der Konglomerate befinden, ist ein Verlassen dieser durch Diffusion wegen der hinreichend langen Halbwertzeit anzunehmen (T = 10,6 h). Bleiisotope, die ins Blut gelangt sind, werden dort an Hämoglobinmoleküle gebunden. Sie müssen also die Erythrozytenmembran ebenfalls überwinden. Dieses resultiert einerseits aus Befunden von PARR, der die Zellfraktion von Blutproben von Thorotrastpatienten untersuchte (PARR et al. 1969), sowie aus gerichtsmedizinischen Befunden bleiintoxikierter Patienten (GELDMACHER- von MALLINCKRODT 1975).

In der Leber können die von Kupfferschen Sternzellen als eigenes, dem RHS zugehöriges Gewebe angesehen werden. Insbesondere diese Zellen phagozytieren Thorotrastkolloide und bilden daraus größere intrazelluläre Konglomerate. Das auf dem Blutweg der Leber angebotene Thorotrast liegt jedoch zunächst in den Sinusoiden in Form kleiner Konglomerate, von wo aus das Kolloid zunächst von Sinusrand -

zellen phagozytiert wird (HAASE 1977). Auch ist anzunehmen, daß der Agglomerierungsprozess nicht schon ein Tag nach Thorotrastapplikation beendet ist (KAUL 1969). Daraus folgt, daß das zunächst in den Sinusoiden gelegene Thorotrast die Rückstoßkerne direkt in das Sinusblut entlassen kann. Somit gelangen Ra-228, Ra-224 und Pb-212 auf einem verkürzten Weg während der Anfangsphase der Thorotrastspeicherung ins Blut und somit in die stark durchbluteten Organe Nieren, Lungen und Knochen,wo eine hohe Affinität für die beiden Radiumisotope herrscht.

Geht man davon aus, daß insbesondere die Dispersoidfraktion des Thorotrast dem Konglomerierungsprozess unterliegt, so ist ein Vergleich zwischen den Aktivitätsverhältnissen in den Dispersoiden (siehe Abschnitt 2.4.13)und in den RHS-Organen (siehe Tab. 4.10/1) interessant. War das Aktivitätsverhältnis Th-228/Ra-228 in der Dispersoidfraktion der Suspension 6,4, so fand sich in der Leber ein Wert von 5,3 und in der Milz ein solcher von 5,8. Bedenkt man nun , daß die Trennung der Suspension in der Ultrazentrifuge (Kapitel 2) etwa 1 Jahr vor Beendigung des Tierversuches erfolgte, kann man annehmen, daß sich während dieser Zeit das Verhältnis Th-228/Ra-228 in der Dispersoidfraktion des Thorotrasts auf 5,1 verändert hätte. (Th-228 liegt im Überschuß gegenüber Ac-228 vor; die Berechnung folgte der Gleichung

$$\frac{A(\text{Th-228},t)}{A(\text{Ra-228},t)} = \frac{\frac{T_{Ra}}{T_{Ra}-T_{Th}} \cdot A(\text{Ra-228},t_o).(e^{-\lambda_{Ra}t}-e^{-\lambda_{Th}t})}{A(\text{Ra-228},t_o).e^{-\lambda_{Ra}t}} + \frac{A(\text{Th-228},t_o) \cdot e^{-\lambda_{Th}t})}{A(\text{Ra-228},t_o).e^{-\lambda_{Ra}t}} = 5{,}13 \text{ a}$$

(für t=1a)

Wären die Dispersoide bei der Konglomerierung unverändert in Leber und Milz eingelagert worden, so hätte ein Aktivitätsverhältnis von 5,1 in beiden Organen resultieren müssen. Es ist nun nicht entscheidbar, ob der recht geringe Unterschied zwischen den gefundenen Werten und dem berechneten Wert durch Abtransport von Ra-228 aus den Leber- und Milzdepots oder/und durch Antransport von Th-228 aus dem Dispersionsmittel während der Exposition entstand.

Wertet man das Aktivitätsverhältnis Ra-224/Th-228 als Maß für den Agglomerierungsprozess im RHS (KAUL 1969), so läßt sich aus den eigenen Befunden sowie aus den Ergebnissen anderer Untersucher an diversen Tierspezies (PARR et al. 1969, FÖLL 1978) herleiten, daß die Fähigkeit der Leber zur Konglomerierung größer sein muß als die der Milz.

In den RHS-Organen befindet sich Ra-224 gegenüber Pb-212 im Überschuß. Dieses läßt sich durch die hohe Ausscheidungsrate für Pb-212 aus den Konglomeraten erklären. Unklar hingegen ist der Überschuß an Bi-212 gegenüber Pb-212. Andere Autoren kommen zu dem gleichen Ergebnis (KAUL 1973). Wegen der geringen Halbwertzeit müßte Wismut aus dem Pb-212-Zerfall andererorts entstanden und über dem Blutweg zu Leber und Milz transportiert worden sein. Letztlich muß die Begründung für die vergleichsweise hohe Bi-212-Aktivität des RHS an dieser Stelle offen bleiben.

Die Nieren als Ausscheidungsorgan sind besonders stark durchblutet. Es ist jedoch anzunehmen, daß Pb-212 zusätzlich noch in irgend einer Weise an Nierengewebe gebunden ist. Ferner ist ein ständiger Nachtransport auf dem Blutwege und Ausscheidung mit dem Urin anzunehmen (GELDMACHER- von MALLINCKRODT 1975), sodaß in der Niere ständig eine bestimmte Steady-state-Aktivität zwischen Antransport, Zerfall, Anlagerung und Ausscheidung besteht, auch wenn letzere als

gering (0,6 %/d) angegeben wird (GRILLMAIER 1964, KAUL 1963).

Für die Lungen kann ein anderer Mechanismus zur Erklärung verhältnismäßig hoher Pb-212-Aktivität diskutiert werden. Der Bleiprecursor Thoron (Rn-220) kann selbst nur über die Lungen eliminiert werden. Tatsächlich gelangen etwa 10 % des anfallenden Thoron zur Exhalation (GRILLMAIER 1964, PARR et al. 1969). Da nun einerseits die Diffusion des Gases vom Blut bis in die Alveolen eine bestimmte Zeit verlangt, zum anderen das einaml in den Alveolarräumen befindliche Thoron nicht mit einem Atemzug exhaliert, sondern lediglich verdünnt wird, kann angenommen werden, daß zwischenzeitlich Rn-220 wegen seiner kurzen Halbwertzeit (T = 54,5 sec) über Po-216 (T = 0,16 sec) zu Pb-212 zerfällt. Dieses befindet sich an den Alveolarwänden, der Basalmembran oder gelangt durch Phagozytose in alveolare Deckzellen. Es kann davon ausgegangen werden, daß die alveoläre Basalmembran für Blei nicht frei diffusibel ist. Diese Folgerung läßt sich stützen durch den Vergleich der Aktivitätsverhältnisse Ra-224/Th-228 in Lungen und Nieren. Während in den Nieren wegen seines Ionencharakters Ra-224 leicht in das Glomerulumfiltrat gelangt, ist ein solcher Ausscheidungsprozess aus dem Blut in die Alveolen nicht möglich. So kann einerseits das recht hohe Aktivitätsverhältnis Pb-212/Th-228 in Nieren und Lungen, sowie das unterschiedliche Verhältnis Ra-224/Th-224 in beiden Organen erklärt werden (vergl. Tab. 4.10/2).

Vom knöchernen Skelett ist bekannt, daß es kritisches Organ für die Radiumisotope ist. Ra-224 und Ra-228 werden von den Osteoblasten aufgenommen, wobei keine Diskriminierung zwischen beiden erfolgt. Die Aktivitäten an Ra-224 und Ra-228 sind das Ergebnis von sich kontinuiertlich abspielenden Prozessen: Zunächst gelangt das in Ionenform in

der Thorotrastsuspension vorliegende Radium -soweit es nicht gleich ausgeschieden wird- teilweise in das Knochengewebe. Des weiteren findet ständig eine Nachlieferung von Ra-228 und Ra-224 aus den Depots in den RHS-Organen statt. Ferner wird laufend Radium aus dem Knochen ausgeschieden.

Der markfreie Knochen nimmt die Teilchenfraktion nicht auf (KAUL 1969). Deshalb müßten beide Radiumisotope gegenüber dem Th-228 im Überschuß vorliegen, da Th-228 im Knochen nur aus dem Ra-228-Zerfall entstanden sein könnte und die Halbwertzeit des Ra-228 (T = 5,84 a) etwa dreimal so lang ist wie die des Th-228 (1,9 a). Das Aktivitätsverhältnis Th-228/Ra-228 kann jedoch dann größer als 1 sein, wenn etwa im Dispersionsmittel der Suspension befindliches Th-228 gleich nach der Applikation von den Osteoblasten aufgenommen wird. Ist Th-228/Ra-228 kleiner als 1, so ist dadurch dieser Vorgang noch nicht ausgeschlossen. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Ergebnis von PARR, das er am markfreien Femur eines Patienten 26 Tage nach Thorotrastapplikation fand (PARR et al. 1969). Hier betrug nämlich das Aktivitätsverhältnis Th-228/Ra-228 1,16. Über die Nachbildung von Th-228 aus Ra-228 ist dieser Wert nicht zu erklären.

An Hand des Verhaltens der Ra-224-Aktivität des Skelettes nach der Tötung des Versuchstieres kann gezeigt werden, daß es sich hierbei um das Ergebnis eines ständigen An- und Abtransportes von Ra-224 handelt: In der Abbildung 4.4.3/1 ist der Verlauf der Differenzen zwischen Tl-208 und Th-228 als Funktion der Zeit dargestellt. Der initiale Anstieg der Aktivitäten während der ersten 50 Stunden entspricht dem Ansteigen der Pb-212-Aktivität, das aus kurz vor der Tötung in das Knochengewebe eingetretenem Ra-224 nachgebildet wird. Erst anschließend stellt sich ein dem Ra-224-Zerfall entsprechender Abfall der Aktivitäten ein.

5. HISTOLOGISCHE UND HISTOAUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ORGANEN DES VERSUCHSHUNDES 140 TAGE NACH THOROTRASTAPPLIKATION

Bei der Aufbereitung der Organe für die Aktivitätsmessungen, über die in Abschnitt 4 berichtet wurde, wurden kleine Gewebsblöcke entnommen und den histologischen und autoradiographischen Untersuchungen zugeführt.

5.1. Histologie: Methodik und Befunde

Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurden Organstückchen in Paraffin eingebettet und auf dem Mikrotom geschnitten. Die zwischen 8 und 10 µm dicken Schnitte wurden mit Hämalaun und Eosin in üblicher Technik gefärbt und mit Eukitt^{R} eingedeckt.

Es zeigte sich, daß in den Lymphknoten ein Teil der Zellen mit Thorotrast überladen war und sich im Zustand der Zytolyse befanden. Darüberhinaus waren keine Veränderungen nachweisbar. Die Nieren zeigten keinerlei Veränderungen der Nephronstruktur. In der Leber fanden sich Anhäufungen des Kolloids. Veränderungen im Sinne einer Strahlenhepatitis oder entartete Zellen konnten nicht festgestellt werden. Die Milz des Hundes unterscheidet sich grundsätzlich von der des Menschen durch ihre zusätzliche Funktion als 'blood-pooling-spleen'. Demgemäß ist sie im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht wesentlich größer, wobei der Größenunterschied dem bluthaltigen Sinussystem zu Gute kommt. Es konnte, wie sich im histologischen Präparat zeigte, trotz der Kochsalzperfusion des Tieres nicht ausgewaschen werden. Ansammlungen von Thorotrast fanden sich insbesondere im Gebiet der weißen Pulpa, aber auch der roten Pulpa (vergl. Kap. 5.2.3.). Morphologische

Veränderungen, etwa eine Fibrosierung oder 'Splenitis', konnten nicht festgestellt werden.

5.2. Histoautoradiographie: Methodik und Befunde

5.2.1. Herstellung und Bearbeitung der Autoradiogramme

Zur Herstellung der Histoautoradiogramme wurden von Leber und Milz ebenfalls 8 µm dicke Schnitte auf Objektträger aufgezogen. Zunächst wurden drei verschiedene Emulsionen getestet: Je eine flüssige Emulsion der Fa. Kodak und Ilford, sowie ein Stripping-Film. Es zeigte sich, daß die Flüssigemulsionen prinzipiell schwieriger handzuhaben sind, weil eine gleichmäßige Emulsionsschicht auf den Objektträger gebracht werden muß. Der Stripping-Film hat hierbei den Vorteil, daß er bereits mit konstanter Dicke vorgefertigt ist. Sein Nachteil ist die relativ geringe Empfindlichkeit. Die Kodak-Emulsion ist empfindlicher, wird jedoch hierin von der K 5-Emulsion der Fa. Ilford noch übertroffen. Dieses konnte durch paralleles Ansetzen von Schnitten mit allen drei Emulsionen über eine Expositionszeit von 30, 60 und 90 Tagen festgestellt werden. Bereits nach 60 Tagen konnte mit der K 5-Emulsion eine Alpha-Bahnspurdichte erreicht werden, die durch Verlängerung der Expositionszeit nicht steigerbar war. Diese Emulsion kam daher für die Auswertung zur Anwendung. Die Expositionszeit wurde sicherheitshalber auf 90 Tage festgelegt. Nach dieser Zeit wurden die Präparate entwickelt, mit Eosin gefärbt und eingedeckt.

5.2.2. Ermittlung der Konglomeratgrößenverteilung in Leber und Milz

Die Thorotrastkonglomerate stellen sich in fertig entwikkelten und gefärbten Autoradiogrammen als silbrig-weiße, unsymmetrisch gestaltete Flächen dar. Um Größenbeurteilungen anstellen zu können, wurden sie in Näherung als kreisförmig angesehen und unter dem Mikroskop wurde mit einem Mikrometerokular (Fa. Zeiss) jeweils der kleinste und der größte Duchmesser ermittelt und durch Bildung des arithmetischen Mittels daraus der mittlere Kreisradius bestimmt.

Schwierigkeiten bereitet der Schluß der so ermittelten Kreisradien auf die zugehörigen Kugelradien, wenn die Konglomerate vereinfachend als kugelsymmetrisch betrachtet werden. ABERCROMBIE beschrieb ein Verfahren, das einen Schluß von der Zahl der Kreise pro Flächeneinheit auf die Kugelzahl in einem zugehörigen Volumen schließen läßt (ABERCROMBIE 1946). Dieses Verfahren ist verschiedentlich zur Bestimmung von Kugelradien aus Schnittkreisradien verwendet worden, scheint jedoch ein allzu grobes Verfahren zu sein.

Es ist unmöglich, von einem Schnittkreisradius auf den dazugehörigen Kugelradius zu schließen, wenn man nicht weiß, in welcher Ebene die Kugel angeschnitten wurde. Jedoch ist es möglich, über eine bekannte Schnittradienverteilung Aussagen über die zugehörige Kugelradienverteilung zu machen. Geeignete mathematische Verfahren sind von BACH hergeleitet worden (BACH 1967), denen die eigenen Berech - nungen folgten.

Es wurden zunächst je 330 Schnittkreise ausgemessen und die mittleren Kreisradien bestimmt. Die Schnittkreisradien wurden dann in Klassen $i=0,1,2,...$ bis n eingeteilt

mit der Klassenbreite b=2 µm und dem mittleren Schnittkreisradius r_i einer jeden Klasse i mit

$$r_i = (i + 1/2)\ b$$

Weitere, für die Berechnungen notwendige Begriffsbestimmungen:

$P_{A,i}$	ist	die ermittelte absolute Häufigkeit von Schnittkreisen der Klasse i bezogen auf die Einheitsfläche
$P_{V,i}$	ist	die absolute Häufigkeit der Kugeln der Klasse i bezogen auf das Einheitsvolumen
N_A	ist	die Gesamtzahl der Kreise in der Einheitsfläche
N_V	ist	die Gesamtzahl der Kugeln im Einheitsvolumen
g(r)	ist	die nicht normierte Verteilungsdichte der Schnittkreisradien
G(R)	ist	die nicht normierte Verteilungsdichte der Kugelradien
r	ist	der Schnittkreisradius
R	ist	der Kugelradius
σ^2	ist	die Varianz
T	ist	die Schnittdicke

Aus den Schnittkreishäufigkeiten der einzelnen Klassen i kann nun die Gesamtzahl der Kugeln N_V ermittelt werden (BACH 1967):

$$N_V = \frac{1}{T} \cdot \sqrt{\frac{2}{\pi}} \sum_{i=0}^{n} P_{A,i} \cdot f\left(\sqrt{2\pi}\ \frac{r_i}{T}\right)$$

Die Werte für $f(\sqrt{2\pi}\, r_i/T)$ wurden maschinell über das Gauß'sche Fehlerintegral berechnet und können Tabellen entnommen werden (BACH 1967).

Der mittlere Kugelradius $\overline{R}$ ergibt sich zu:

$$\overline{R} = \frac{1}{2}\left(\frac{N_A}{N_V} - T\right)$$

und der mittlere Schnittkreisradius aus

$$\overline{r} = \sum_{i=0}^{n} r_i P_{A,i}/N_A$$

Sind diese beiden mittleren Radien bekannt, so kann die Varianz von R berechnet werden nach

$$\sigma_R^2 = \frac{2}{\pi}\left(\frac{N_A}{N_V}\,\overline{r} - T\overline{R}\right) - \overline{R}^2$$

Aus den Häufigkeiten der Schnittkreise in den einzelnen Klassen, $P_{A,i}$ läßt sich die Häufigkeit der Kugelradien, $p_{V,i}$ berechnen nach:

$$p_{V,i} = (P_{A,i} - 2\,b \sum_{j=i+1}^{n} p_j \cdot \beta_{j,i})/(T + 2\,b\,\beta_{i,i})$$

für $i = n, n-1, n-1, \ldots 0$

Die Werte von $\beta_{j,i}$ und $\beta_{i,i}$ sind ebenfalls Tabellen entnommen (BACH 1967) worden.

Die Summe aller $p_{V,i}$ ist dann wieder die Gesamtzahl der Kugeln, jedoch über die Schnittradienverteilung ermittelt.

$$N_V' = \sum_{i=0}^{n} p_{V,i}$$

Für die Berechnungen soll die Gesamtzahl der Schnittkreise hinreichend groß sein und keine der einzelnen Klassen i soll leer sein.

Nach den Ergebnissen (siehe Tab. 5.2.2/1) der eigenen Auswertungen zeigt der Vergleich von $\bar{r}$ mit $\bar{R}$, daß sich die Kugelradienverteilung an der Schnittradienverteilung reproduziert. In diesem Falle läßt sich selbst eine unterbrochene Schnittradienverteilung mit den leeren Klassen 0,1,2,... j-1 approximieren nach

$$g(r) = N_A \cdot e^{kh^2j^2} \cdot 2\,kr\, e^{-kr^2}$$

mit

$$k = \frac{1}{\frac{1}{N_A} \sum_{i=j}^{n} P_{A,i}\, r_i^2 - b^2\, j^2}$$

Ist, wie bei den eigenen Untersuchungen, die Zahl der leeren Klassen j=0, so ist in der obigen Gleichung

$$e^{k\,h^2\,j^2} = 1$$

und

$$b^2 j^2 = 0$$

In diesem Falle ist ein anschaulicher Vergleich zwischen der Schnittkreisradienverteilung (g(r)) und der Kugelradienverteilung (G(R)) möglich, wenn man latzere berechnet nach

$$G(R) = g(r) \quad \frac{\sqrt{k}}{\sqrt{\pi} + T\sqrt{k}}$$

Normierungen:

Der Anschaulichkeit wegen werden noch folgende Normierungen eingeführt:

Die normierte Verteilung der Kugelhäufigkeiten sei $H(p_{V,i})$ und sei definiert als

$$H(p_{V,i}) = \frac{N_A}{N_V} \cdot p_{V,i}$$

und die normierte Kugelradienverteilung sei $H(R_i)$ und sei definiert als

$$H(R_i) = \frac{N_A}{N_V} \cdot G(R_i)$$

Klasse i	r_i µm	$P_{A,i}$	$P_{V,i}$	$H(p_{V,i})$	$H(R_i)$
0	1	22	0	0	35
1	3	108	6,6	116	85
2	5	73	4,0	71	91
3	7	70	4,4	77	66
4	9	45	3,1	54	35
5	11	16	0,3	6	15
6	13	4	0,2	4	3
7	15	2	0,1	2	1

Tab.5.2.2/1: Häufigkeiten von Schnittradien und Kugelradien in Autoradiogrammen der MILZ

Klasse i	r_i µm	$P_{A,i}$	$P_{V,i}$	$H(p_{V,i})$	$H(R_i)$
0	1	6	0	0	21
1	3	45	0,6	16	53
2	5	132	6,0	145	70
3	7	48	1,6	40	68
4	9	33	1,0	25	53
5	11	24	0,7	17	35
6	13	12	0,2	6	19
7	15	21	0,7	18	9
8	17	6	0,2	5	4
9	19	3	0,1	3	2

Tab.5.2.2/2: Häufigkeiten von Schnittradien und Kugelradien in Autoradiogrammen der LEBER

Organ	σ_R^2	N_V	$\bar{R}$ µm	$\bar{r}$ µm	N_V'
LEBER	11,9	13,5	7,2	7,1	11,1
MILZ	7,1	15,8	5,4	5,3	18,8

Tab.5.2.2/3: Berechnete Werte für Schnittkreisradien und Konglomerat - radien und deren Verteilung in Leber und Milz des Hundes

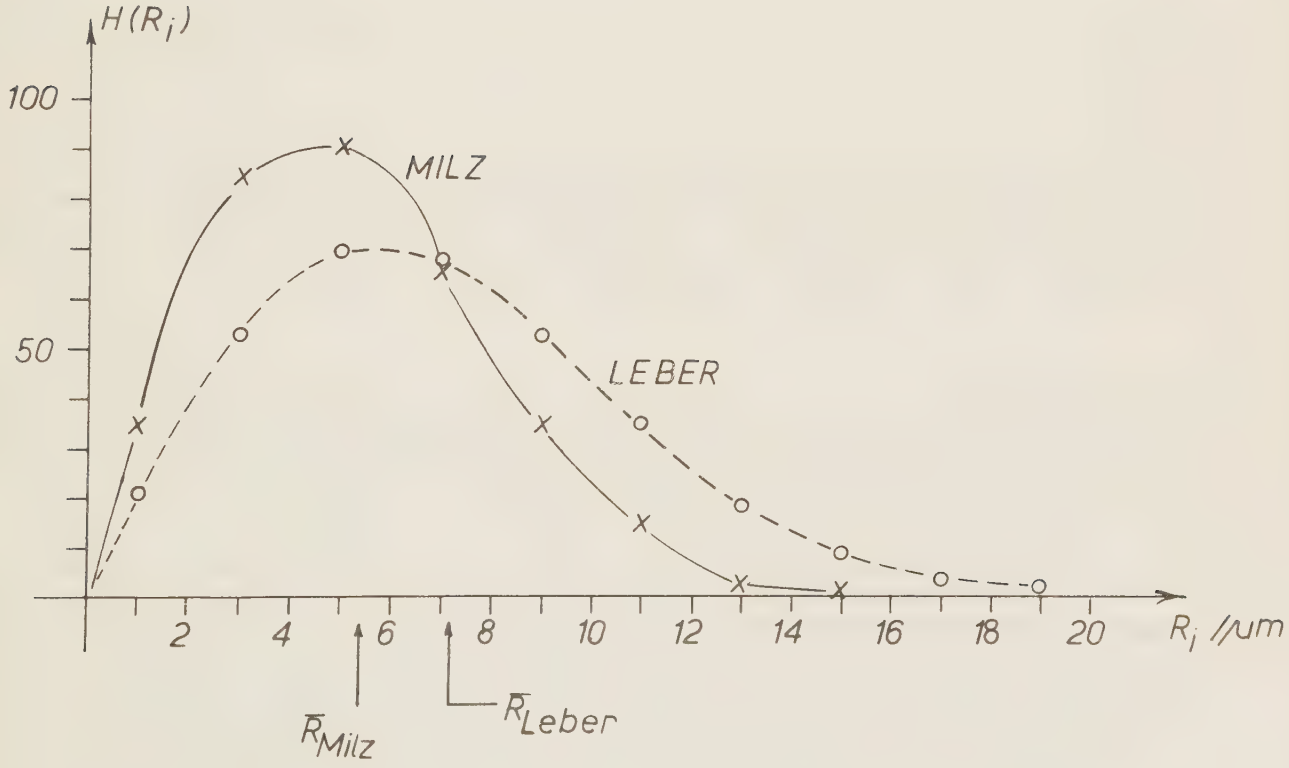


Abb.5.2.2/1: Normierte Häufigkeitsverteilung der Kugelradien (Konglomeratradien) in Leber und Milz

Die Ergebnisse der Berechnungen der ThO_2-Konglomeratverteilung in Leber und Milz finden sich in den Tabellen 5.2.2/1 - 3 und den Abbildungen 5.2.2/1 und 2.

In der Leber sind die Thorotrastkonglomerate größer als in der Milz. Der mittlere Konglomeratradius der Leber ist 7 µm, der der Milz 5 µm. In der Leber finden sich am häufigsten Konglomerate mit Radien zwischen 5 und 7 µm, in der Milz solche von 3 bis 5 µm.

Zum Nachweis der Signifikanz der Unterschiede der mittleren Konglomeratradien in Leber und Milz wurde der t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben für ungleiche Varianzen angewendet. Es folgt daraus, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 die Nullhypothese

$$H_o: \quad \overline{R}_{Milz} = \overline{R}_{Leber}$$

richtig wäre. Dies bedeutet gleichzeitig, daß mit höchster Wahrscheinlichkeit (0,99) die Alternativhypothese stimmt, also beide Radien voneinander verschieden sind.

5.2.3. Ermittlung der Alpha-Bahnspurdichten in Leber und Milz

Die von den Thorotrastkonglomeraten emittierten Alphateilchen hinterlassen auf ihrer Bahn Energie, die die Silberbromidkörner in der photographischen Emulsion belichten. In der mikroskopischen Betrachtung der entwickelten Emulsion erscheinen gut sichtbar schwarze Striche. Sie gehen sternförmig vom Konglomerat aus, und ihre

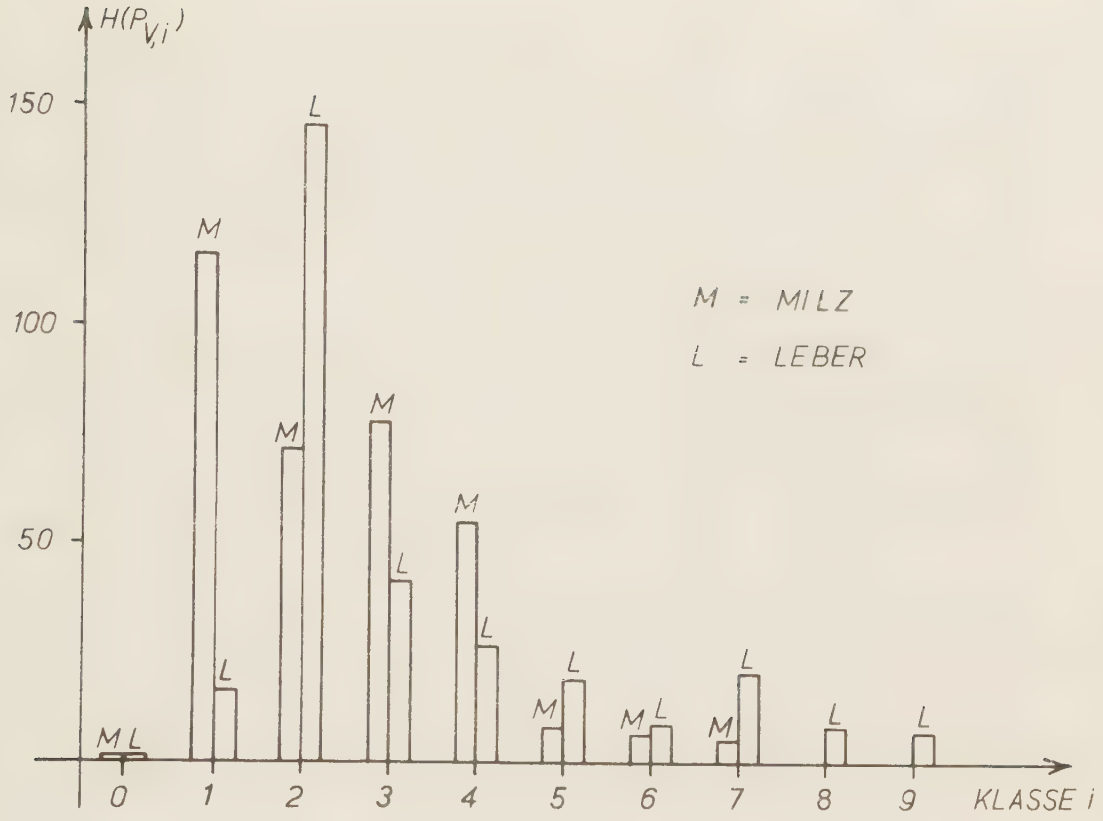


Abb. 5.2.2/2: Normierte Häufigkeitsverteilungen in den Klassen i mit deren mittleren Radien R_i der Konglomerate in Leber und Milz

Zahl kann als Maß für die Aktivität eines Konglomerates betrachtet werden. Es sollte das Ziel dieser Untersuchungen sein, quantitative Aussagen über die Alpha-Bahnspurdichten in Leber- und Milzschnitten zu machen. Zur Dokumentation und Auswertung wurden die Autoradiogramme zunächst unter dem Mikroskop photographiert und anschließend auf Photopapier sekundär vergrößert. Für die Wahl der geeigneten Vergrößerung im Mikroskop sind zwei limitierende Faktoren zu bedenken: Erstens ist eine bestimmte Mindestvergrößerung zu wählen, um die teilweise sehr dicht um ein Konglomerat gelegenen Bahnspuren gut zu erkennen und vonein -

ander trennen zu können, zum Zweiten kann nur eine Ebene der vergleichsweise dicken Schnitte photographiert werden. Daher ist damit zu rechnen, daß einige Spuren über- oder unter dieser Schicht gelegen sind und damit nicht oder nur unscharf abgebildet werden. Je höher die mikroskopische Vergrößerung gewählt wird, desto dünner ist die auf dem Photo dargestellte Schnittebene, andererseits ist die Darstellung der Bahnspuren selbst besser. Es wurde daher ein Kompromiß geschlossen und für die quantitative Auswertung eine Objektivvergrößerung von 40-fach gewählt.

Um einen repräsentativen Abschnitt der Milz- und Leberpräparate photographieren zu können, mußten von jedem Schnitt über zweihundert einzelnen Photos angefertigt werden, die nach ihrer Vergrößerung zu einem Bild zusammengefügt wurden. Bei der Vergrößerung wurde ein Raster bekannter Kanntenlänge als Standardmaß verwendet, um einen genau gleichen Vergrößerungsfaktor für alle Abbildungen zu erhalten. Somit war der Größenzusammenhang zwischen Schnitt und der aus einzelnen Photos zusammengesetzten Übersicht stets durch den mikroskopischen und photographischen Vergrößerungsfaktor bekannt.

Die Bahnspurdichte wurde dann mit Hilfe verschieden großer Rechtecke und Quadrate aus Klarsichtfolie mit bekannter Seitenlänge ermittelt, in dem diese auf das Übersichtsbild der Schnitte gelegt und die darunter liegenden Spuren gezählt wurden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.2.3/1 zusammengefasst. Deutliche Unterschiede lassen sich zwischen den Bahnspur - dichten an verschiedenen Stellen der Leber nicht feststellen. Orte hoher Dichte und solche niedriger Dichte konnten nicht definiert werden. Anders in der Milz. Hier ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen einem Bereich I, der etwa der

roten Pulpa entspricht, einem Bereich II, der etwa den Grenzbereich zwischen roter und weißer Pulpa darstellt und einem Bereib III, entsprechend der roten Milzpulpa. (Vergl. Abb. 5.2.3/1-4)

	Alphabahnspurdichten mm^{-2}
MILZ	
Bereich I	672 +/- 192
Bereich II	1472 +/- 128
Bereich III	2432 +/- 288
LEBER	458 +/- 107

Tab. 5.2.3/1: Alphabahnspurdichten in Leber und 3 Bereichen der Milz

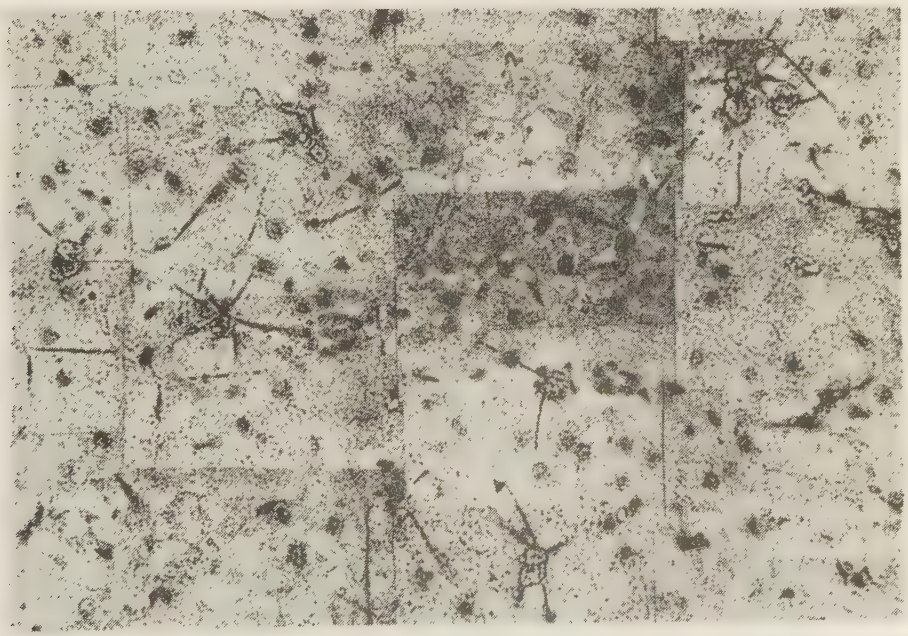


Abb. 5.23/1: Ausschnitt aus einem Leberautoradiogramm: rel. homogene Verteilung der Bahnspuren

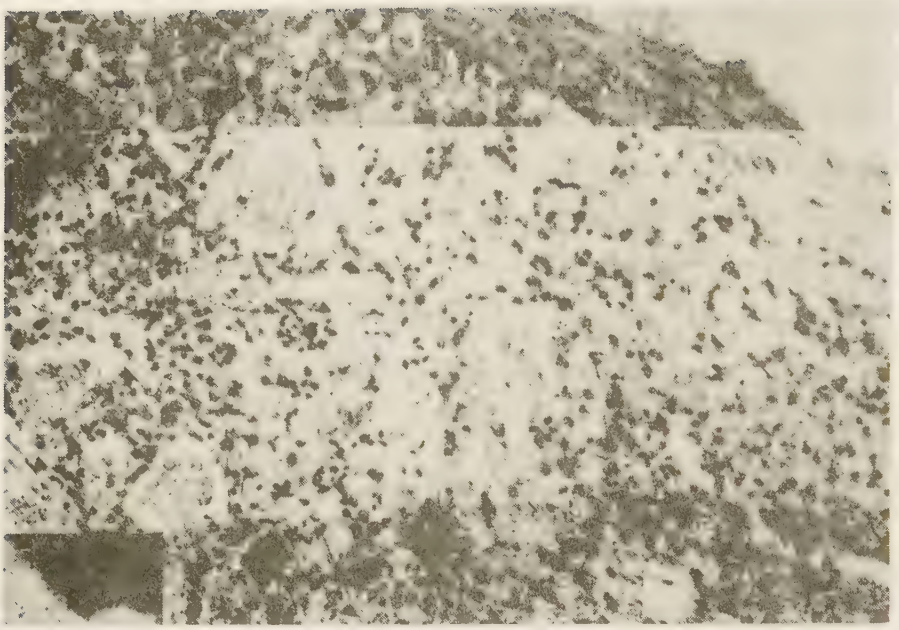


Abb. 5.2.3/2: Ausschnitt aus einem Milzautoradiogramm, Bereich I: Rote Pulpa

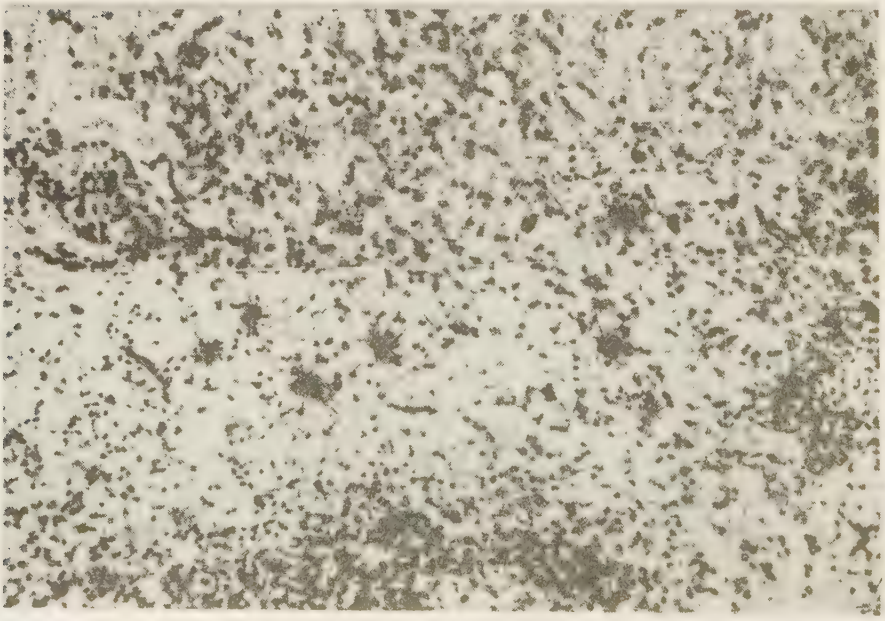


Abb. 5.2.3/3: Ausschnitt aus einem Milzautoradiogramm, Bereich II: Grenzbereich

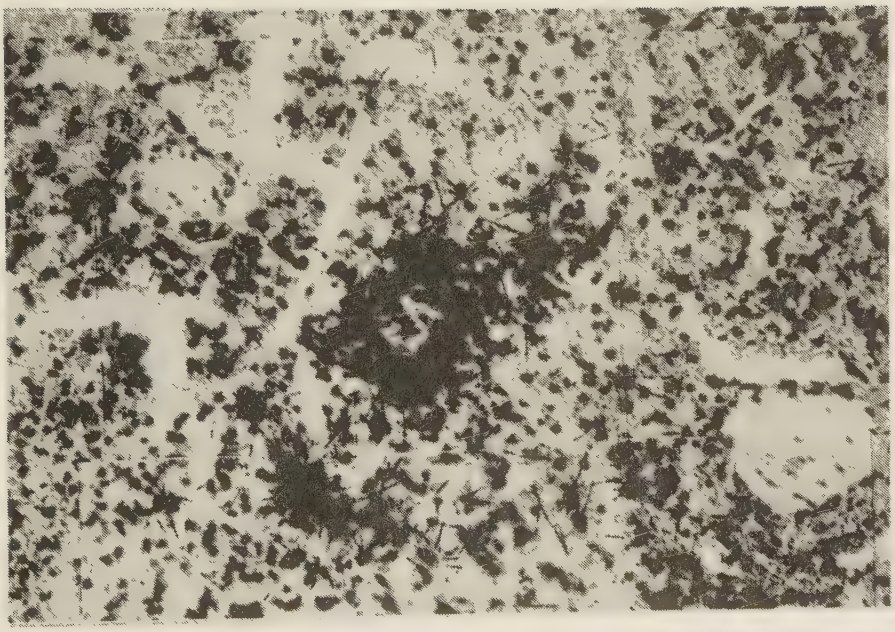


Abb. 5.2.3/4: Ausschnitt aus einem Milzautoradiogramm, Bereich III: Weiße Pulpa

5.3. Diskussion der histologischen und histoautoradiographischen Befunge, Literaturvergleiche

Mit einer Latenz von zehn und mehr Jahren nach Thorotrastapplikation bei Menschen bildeten sich regressive Veränderungen (Zirrhose) und maligne Neoplasien (Sarkome, Carcinome u.a.) besonders in der Leber aus (van KAICK et al. 1978).

Wegen des kurzen eigenen Untersuchungszeitraums sind maligne Veränderungen am Hund nicht gefunden worden und konnten auch nicht erwartet werden. Hierzu sind vielmehr Langzeitexperimente notwendig.

In Untersuchungen an anderen Tierspezies und an Thorotrastpatienten (u.a. HAASE 1977, FÖLL 1978, KAUL und MUTH 1978) konnte auf Organebene, Zellverbandsebene und auf der Ebene der Einzelzelle durch Röntgenuntersuchungen, histoautoradiographische Untersuchungen bzw. durch Elektronenmikroskopie unterschiedliche Verteilungen der Thorotrastkonzentrationen bzw. der Alphabahnspurdichten für Leber und Milz festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind wichtig zur Aufstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Sie sind ebenfalls sinnvoll zur Beantwortung der Frage, ob die mittlere Organdosisleistung oder der lokalen Dosisleistung in der Umgebung einzelner Konglomerate höhere Bedeutung zukommt. Die eigenen Untersuchungen am Hund erbrachten keine auffälligen Unterschiede in der Verteilung der Bahnspurdichten in der Leber, wohl aber in der Milz. Hier waren die Dichten in den drei definierten Bereichen jeweils um einen Faktor 2 verschieden.

Demgegenüber stehen Untersuchungen am Menschen (verstorbene Thorotrastpatienten), wo sich in Leber und Milz Unterschiede in der Größenordnung von Zehnerpotenzen fan - den (KAUL und MUTH 1978).

Unterschiedliche Bahnspurdichten, die in der Leber der Maus gefunden wurden (FÖLL 1978) sind mit den hierbei verwendeten wesentlich höheren Thorotrastdosen zu erklären. Die entsprechenden bereits zitierten Befunde am Menschen resultieren aus einer ungleich höheren Expositionszeit (Jahrzehnte).

In den eigenen wie auch in Untersuchungen an Maus und Mensch (FÖLL 1978, KAUL und MUTH 1978) waren die Bahnspurdichten in der Milz höher als in der Leber. Dennoch sind maligne Entartungen an der Milz bei Thorotrastpatienten auch nach jahrzehntelanger Exposition nicht beschrieben worden. Dieser Umstand kann einerseits mit einer relativ zur Leber hohen Alphastrahlenunempfindlichkeit des Milzparenchyms erklärt werden, ferner kann aber auch der unterschiedlichen Verteilung der Bahnspuren eine wesentliche Bedeutung zukommen. Dabei wird vorausgesetzt, daß wesentlicher Maßstab für die Zellentartung nicht die mittlere Organdosisleistung, sondern vielmehr die lokal wirksame Dosisleistung ist (KAUL und MUTH 1978, IRCP-Bericht 1969).

Zwar weist die Milz im Autoradiogramm höhere Alpha-Bahnspurdichten als die Leber auf, jedoch ist diese beim Hund sicherlich mit dem jeweiligen Funktionszustand der Milz veränderlich. Je nach Bedarf und Reaktionslage des Körperkreislaufs verändert die Hundemilz ihr Volumen und Gewicht um ein Mehrfaches durch Austreiben oder Aufnehmen von Speicherblutvolumen. Das Blutvolumen selbst enthält aber keine Thorotrastkonglomerate. Die im Bereich I in der roten Pulpa festgestellte Bahnspurdichte resultiert wohl aus Konglomeraten, die in den sinusbildenden Zellen bzw. in dort gelegenen phagozytoseaktiven Zellen liegen. Der Funktionszustand der Milz zum Zeitpunkt der Untersuchung war sicher eine maximal kontrahierte Milz, da ja experimentell ein schwerer Schockzustand herbeigeführt worden war. Daraus ist abzuleiten, daß die den Bereichen der roten Pulpa zugeordnete Alphaspurdichte der Milz im Normalzustand nicht entspricht. Hier wird die Dichte sicherlich kleiner sein, sodaß ein größerer Unterschied zwischen den definierten Bereichen I,II und III dann besteht, wie ihn ja andere Tierspezies an der Milz zeigen (u.a. FÖLL 1978).

Aus den eigenen Ergebnissen am Hund unter Berücksichtigung der Befunde anderer Autoren kann nun folgender Schluß gezogen werden:

1) Die Alphabahnspurdichten an verschiedenen Orten im Zellverband sind in der Leber homogener verteilt als in der Milz.

2) Die biologische Wirksamkeit von homogen verteilten Alpha-Strahlern (Leber) ist größer als bei inhomogener 'hot-spot-Verteilung' (Milz).

Es sei nun erlaubt, folgende Hypothese aufzustellen:

'Bei hinreichend großer Strahlensensibilität eines Gewebsverbandes steigt die Disposition zur malignen Entartung mit dem Grad der Homogenität der Alphastrahlerverteilung an.'

Im Hinblick auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung lassen sich dann 4 Fälle unterscheiden. Dabei ist die auf eine Parenchymzellgruppe wirkende Dosisleistung u.a. abhängig von dem Grad der Gleichverteilung der Thorotrastkonglomerate als auch von ihrer Größe.

Fall 1: Die Dosisleistung ist gering ⟹ Keine Störung der DNS-Replikation und Proteinbiosynthese.

Fall 2: Die Dosisleistung ist größer ⟹ Störung der DNS-Replikation und/oder der Proteinbiosynthese. Die Veränderungen sind jedoch entweder durch zelleigene enzymatische Reparaturmechanismen heilbar oder nicht wirkungsvoll genug, um den Zellstoffwechsel oder die Reproduktion der Zelle wesentlich zu stören.

Fall 3: Die Dosisleistung ist noch größer ⟹ massive Störung der DNS-Replikation und/oder Proteinbiosynthese ⟹ Veränderung des genetischen Codes ⟹ Ver-

änderung der Zellproduktion im Sinne morphologisch fassbarer Entartung

Fall 4: Die Dosisleistung ist sehr groß ⟹ Schwerste Schädigung der DNS-Moleküle und/oder Proteinbiosynthesemechanismen. Schädigung von Strukturproteinen und Enzymproteinen, die mit dem Weiterleben der Zelle unvereinbar sind ⟹ Zelltod ⟹ mikroskopisch fassbare Nekrosen ⟹ bindegewebiger Umbau ⟹ Zirrhose

Selbstverständlich bestehen fließende Übergänge zwischen den Fällen. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um den verschiedenen Fällen bestimmte Dosisleistungen zuordnen zu können.

Aus den unterschiedlichen Konglomeratradien können zunächst kaum Schlüsse gezogen werden. Sie geben vielmehr Material für weitere Untersuchungen und Dosisberechnungen.

A N H A N G

FEHLERBETRACHTUNGEN UND FEHLERRECHNUNG

(Literatur: BAULE 1959, HARTWIG 1967, PLESCH 1968)

Fehler zu den Suspensionsprobenmessungen

a) Füllhöhenabhängige Aktivitätskalibrierung

Sind Z_1' und Z_2' Impulszahlen im Meßbereich des Tl-208 bzw. des Ac-228 der Messungen von Kalibrierlösungen, so können folgende relativen statistischen Fehler definiert werden:

$$\frac{f(Z_1')}{Z_1'} = \frac{\sqrt{Z_1'}}{Z_1'} = F(Z_1')$$

$$\frac{f(Z_2')}{Z_2'} = \frac{\sqrt{Z_2'}}{Z_2'} = F(Z_2')$$

Da die Fehler bei verschiedenen Füllhöhen verschieden groß sind

$$0{,}009 \leq F(Z_1') \leq F(Z_2') \leq 0{,}012$$

wurden im weiteren diejenigen verwendet, die den Probefüllhöhen der Suspensionsprobenmessungen entsprechen:

$$F(Z_1') = 0{,}012$$
$$F(Z_2') = 0{,}010$$

Da der Betrag der Nulleffekte gegenüber den Bruttoimpulsraten hinreichend klein war, wurden sie bei der Fehlerrechnung vernachlässigt.

Für die Berechnung der Kalibrierfaktoren und der Aktivitäten der Suspensionsmessungen in Kapitel 2 wurde ein Faktor f definiert. Er hat folgenden Fehler:

$$\frac{\sigma_f}{\bar{f}} = 0{,}029$$

$$F(\bar{f}) = \sqrt{F(Z_1')^2 + F(Z_2')^2 + (\sigma_f/\bar{f})^2} = 0{,}033$$

Der Kalibrierfaktor K_1

mit $$K_1 = \frac{A}{Z_1}$$

besitzt einen Fehler, für den noch der Pipettenfehler (0,7 % nach Angabe des Pipettenherstellers) und der Fehler in der Aktivitätsangabe der Kalibrierlösung (2 % nach Herstellerangabe) zu berücksichtigen sind.

Der Fehler des arithmetischen Mittels des Faktors $\bar{K}_1$ mit

$$\frac{\sigma_{K_1}}{\bar{K}_1} = 0{,}007$$

ist dann

$$F(\bar{K}_1) = \sqrt{F(Z_1')^2 + 0{,}007^2 + 0{,}02^2 + (K_1/\bar{K}_1)^2} = 0{,}025$$

Der Kalibrierfaktor K_2

$$K_2 = \frac{A}{Z_2} \qquad Z_2 = Z_2' - \bar{f} \cdot Z_1$$

$$F(Z_2) = \sqrt{F(Z_2')^2 + F(\bar{f})^2 + F(Z_1)^2} = 0{,}036$$

$$F(\bar{K}_2) = \sqrt{F(Z_2)^2 + 0{,}007^2 + 0{,}02^2 + \left(K_2/\bar{K}_2\right)^2}$$

mit $\frac{\sigma_{K_2}}{\bar{K}_2} = 0{,}006$

folgt $F(\bar{K}_2) = 0{,}042$

b) Fehler von A(Tl-208,DM)

Die Aktivität des Tl-208 im Dispersionsmittel (DM) ist

$$A(\text{Tl-208,DM}) = \bar{K}_1 \cdot Z_1$$

Da die Zählraten Z_1 als Funktion der Zeit zunächst ansteigen und später wieder abfallen, schwankt der relative statistische Fehler von Z_1:

$$F(Z_1,\text{DM}) = \frac{\sqrt{Z_1}}{Z_1}$$

$$0{,}008 \leq f(Z_1,\text{DM}) \leq 0{,}016$$

Unter Vernachlässigung des Nulleffektes wird im weiteren der

größte relative stat. Fehler verwendet.

Für die einzelne Aktivitätsbestimmung beträgt dann der Fehler:

$$F(A(Tl\text{-}208,DM)) = \sqrt{F(\overline{K}_1)^2 + f(\overline{Z}_1,DM)^2} = 0{,}030$$

c) Fehler von A(Tl-208,DP)

Entsprechend den Überlegungen in b) betragen die rel. stat. Zählfehler der einzelnen Dispersoidmessungen im Tl-208-Energiebereich:

$$0{,}013 \leq f(Z_1,DP) \leq 0{,}021$$

mit dem größten Wert:

$$f(Z_1,DP) = 0{,}021$$

$$F(A(Tl\text{-}208,DP)) = \sqrt{F(\overline{K}_1)^2 + F(Z_1,DP)^2} = 0{,}041$$

d) Fehler von Ac-228,DM)

In den Fehler gehen ein:

-rel. stat. Zählfehler von Z_2*	$f(Z_2^*,DM)$	= 0,004
-rel. stat. Zählfehler von Z_1	$f(Z_1,DM)$	= 0,015
-rel. stat. Fehler von $\overline{f}$	$F(\overline{f})$	= 0,033
-rel. stat. Fehler von $\overline{K}_2$	$F(\overline{K}_2)$	= 0,042

Für die Aktivität ergibt sich dann ein Fehler von:

$$F(A(Ac\text{-}228,DM)) = \sqrt{f(Z_2^*)^2+f(Z_1,DM)^2+F(\overline{f})^2+F(\overline{K}_2)^2}$$
$$= 0,056$$

e) Fehler von A(Ac-228,DP)

In den Fehler gehen ein

$f(Z_2^*,DP) = 0,006$
$f(Z_1,DP) = 0,010$
$F(\overline{f}) = 0,033$
$F(\overline{K}_2) = 0,042$

Mit der gleichen Berechnung wie unter d) ergibt sich

$$F(A(Ac\text{-}228,DP)) = 0,055$$

Fehlerbetrachtungen zu den Ganzkörpermessungen

Während in den Fehlerberechnungen zu den Suspensionsmessungen die Nulleffekte vernachlässigt werden konnten, ist dies jetzt nicht mehr möglich.

Daher müssen andere Wege der Fehlerrechnung beschritten werden, die den Fall berücksichtigen, wo der Gesamteffekt und der Nulleffekt in vergleichbarer Größenordnung sind. Nach PLESCH läßt sich dann der mittlere Fehler ermitteln als (PLESCH 1968):

$$f_e = \frac{\sqrt{NE \cdot f_{NE}^2 + I_g \cdot f_g^2}}{2\,(\sqrt{I_g} - \sqrt{NE})}$$

Hierbei ist

NE	der Nulleffekt	
f_{NE}	der Fehler des Nulleffektes	$= \frac{\sqrt{NE}}{NE}$
I_g	der Gesamteffekt	
f_g	der Fehler des Gesamteffektes	$= \frac{\sqrt{f_g}}{f_g}$

Die jeweils größten Fehler der Nulleffekte waren

im Ac-228-Energiebereich	$f_{NE} = 0{,}011$
im Tl-208-Energiebereich	$f_{NE} = 0{,}014$
im K-40 -Energiebereich	$f_{NE} = 0{,}019$

a) Kalibrierung mit Th-228-Kalibrierlösungen

Die jeweils größten Fehler der Messungen der Gesamteffekte waren

im Ac-228-Energiebereich	$f_g(Z_2^*) = 0{,}010$
im Tl-208-Energiebereich	$f_g(Z_1) = 0{,}011$

Für den Ac-228-Energiebereich ergibt sich nach obiger Gleichung ein größter mittlerer Fehler von

$$f_e(Z_2^*) = 0{,}015$$

Für den Tl-208-Energiebereich ergibt sich nach obiger Gleichung ein größter mittlerer Fehler von

$$f_e(Z_1) = 0{,}016$$

Der Fehler des Streufaktors f mit

$$f = \frac{Z_2^* - NE}{Z_1 - NE}$$

und $$\frac{\sigma_f}{\bar{f}} = 0{,}028$$

ist

$$f(\bar{f}) = \sqrt{f_e(Z_2^*)^2 + f(Z_1)^2 + (\sigma_f/\bar{f})^2} = 0{,}035$$

b) Kalibrierung mit Th-232-Kalibrierlösungen

Die jeweils größten Fehler der Messungen der Gesamteffekte waren

im Ac-228-Energiebereich $f_g(Z_2^{**}) = 0{,}004$
im Tl-208-Energiebereich $f_g(Z_1') = 0{,}007$

Daraus ergaben sich folgende mittleren Fehler

$f_e(Z_2^{**}) = 0{,}006$
$f_e(Z_1') = 0{,}008$

c) Kalibrierung mit K-40-Kalibrierlösungen

Die jeweils größten Fehler der Messungen der Gesamteffekte waren

im K -40 -Energiebereich $f_g(Z_K) = 0,009$
im Ac-228-Energiebereich $f_g(Z_{2,K}) = 0,007$

Daraus ergibt sich:

$$f_e(Z_K) = 0,009$$
$$f_e(Z_{2,K}) = 0,022$$

und für den K-40-Streufaktor f_K mit

$$\frac{\sigma_K}{\bar{f}_K} = 0,013$$

folgt ein Fehler

$$f(\bar{f}_K) = \sqrt{f_e(Z_K)^2 + f(Z_{2,K})^2 + (\sigma_{f_K}/\bar{f}_K)^2} = 0,027$$

d) Fehler der GKZ-Kalibrierfaktoren K_1 und K_2

Berücksichtigt werden müssen die Fehler der Aktivitätsangaben von 2 % und ein Pipettierfehler von 0,7 %.

Der Fehler des Faktors $\bar{K}_1$ mit

$$\frac{\sigma_K}{K_1} = 0,100$$

beträgt

$$F(\overline{K}_1) = \sqrt{0,007^2+0,02^2+f_e(Z_1')^2+0,100^2} = 0,103$$

Der Fehler des Faktors $\overline{K}_2$ mit

$$\frac{\sigma_K}{\overline{K}_2} = 0,092$$

beträgt

$$F(\overline{K}_2) = \sqrt{0,007^2+0,02^2+f_e(Z_2^*)^2+f(\overline{f})^2+0,092^2}$$
$$= 0,102$$

e) Fehler der Gesamtkörpermessungen am Versuchstier

Die jeweils größten Fehler der gemessenen Gesamteffekte sind

$$f_g(Z_1) = 0,010$$
$$f_g(Z_2^*) = 0,005$$
$$f_g(Z_K) = 0,019$$

Nach PLESCH ergeben sich daraus folgende mittleren Fehler:

$$f_e(Z_1) = 0,010$$
$$f_e(Z_2^*) = 0,005$$
$$f_e(Z_K) = 0,030$$

Es sei besonders darauf hingewiesen, daß die folgenden Fehler der Aktivitätsangaben unter Zugrundelegung der jeweils

schlechtesten Meßbedingungen errechnet sind, also maximale Fehler darstellen:

$$F(A(Ac\text{-}228)) = \sqrt{f_e(Z_2^*)^2 + f(\bar{f})^2 + f(\bar{f}_K)^2 + f(\bar{K}_2)^2 + f_e(Z_K)^2}$$
$$= 0{,}015$$

$$F(A(Tl\text{-}208)) = \sqrt{f_e(Z_1)^2 + f(\bar{K}_1)^2}$$
$$= 0{,}102$$

Fehler der Organprobenmessungen

Die Berechnungen wurden genau so durchgeführt, wie das am Beginn des Anhangs für die Suspensionsmessungen gezeigt wurde.

Soweit sich die Zählraten Z_1 und Z_2^* als Funktion der Zeit änderten, wurden die größten Fehler verwendet. Die Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Folgende Bezeichnungen wurden verwandt:

$f(Z_1)$, $f(Z_2^*)$	die statistischen Zählfehler der Bruttoimpulsraten im Tl-208- und Ac-228-Bereich
$f(NE_1)$, $f(NE_2)$	die Fehler der Nulleffektimpulsraten
$F(\bar{K}_1)$, $F(\bar{K}_2)$	Fehler der Kalibrierfaktoren
F(A(Tl-208))	Fehler der berechneten Aktivitäten der
F(A(Ac-228))	beiden Energiebereiche

ORGAN	$f(Z_1)$	$f(Z_2^*)$	$f(NE_1)$	$f(NE_2)$	$F(\bar{f})$	$F(\bar{K}_1)$	$F(\bar{K}_2)$	F(A(Tl-208))	F(A(Ac-228))
Leber	0,007	0,003	0,006	0,002	0,029	0,023	0,050	0,025	0,051
Milz	0,014	0,007	0,006	0,002	0,029	0,023	0,050	0,028	0,052
Blut	0,030	0,020	0,006	0,002	0,029	0,023	0,050	0,039	---
Lungen	0,035	0,020	0,006	0,002	0,029	0,023	0,050	0,043	0,061
Nieren	0,045	0,016	0,006	0,002	0,029	0,023	0,050	0,052	0,067
Lymphk.	0,105	0,050	0,009	0,002	0,029	0,023	0,050	0,108	0,073
Skelett	0,100	0,028	0,019	0,007	0,029	0,023	0,050	0,104	0,054

Tabelle der einzelnen mittleren statistischen Fehler der Organmessungen

LITERATURVERZEICHNIS

ABERCROMBIE, M. 1946 — Estimation of nuclear Population from Microtom Sections
Anat. Rec. 94,239,1946

ANDERSEN, A.C. 1970 — The Beagle as an experimental Dog
Iowa 1970

BACH, G. 1967 — Kugelgrößenverteilung und Verteilung der Schnittkreise; ihre Wechselbeziehungen und Verfahren der Bestimmung der einen aus dem anderen
In: ELIAS 1967

BAULE, B. 1959 — Die Mathematik des Naturforschers und Ingenieurs, Band II
Leipzig 1959

BLUM, T. 1924 — Journ. Amer. Dent. Assoc. 2,802,1924

ELIAS, H. (Hrsg.) 1967 — Quantitative Methods in Morphology, Berlin 1967

FÖLL, U. 1978 — Gammaspektrometrische und histoautoradiographische Untersuchungen zur Biokinetik von kolloidalem $^{232}ThO_2$. Inauguraldissertation, Freie Universität Berlin, 1978

GELDMACHER-von MALLINCKRODT, 1975 — Forensische Toxikologie, In: MÜLLER,B Gerichtliche Medizin, Bd. II, Berlin, 1975

GRILLMAIER, 1964 — Inauguraldissertation, Universität des Saarlandes, Homburg 1964

HAASE, V.A. 1977 — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Konglomerierung von kolloidalem ThO_2 und Dosisberechnungen, Inauguraldissertation, Freie Universität Berlin 1977

HARTWIG, G. 1967 — Einführung in die Fehler- und Ausgleichsrechnung, München, 1967

HAUG, 1967 In: ELIAS, 1967

HENNIG, A. 1957 Mikroskopie 12, 174, 1957

HEYDER, J. u. A. KAUL 1968 Gammastrahlenspektrometrische Bestimmung der Aktivitätsverhältnisse zwischen Th-228 und Folgeprodukten Biophysik 5, 91 - 110, 1968

HEYDER, J. u. A. KAUL 1971 Radionuklidverteilung in Suspensionen von kolloidalem ThO_2, Biophysik 7, 152, 1971

HINDINGER, B. W. ABMAYR, A. KAUL 1972 Erfassung morphologischer Veränderungen von Thorotrastkonglomeraten durch elektronische Bildanalyse Verh.Dtsch.Ges.Path. 56, 452, 1972

HURSH, J.B. 1965 Brit.Journ.Radiol. 38,776,1965

HURSH, J.B., L.D. STEADMAN, W.B. LOONEY, M. COLODZIN 1957 Acta Radiol. 47,481, 1957

van KAICK, G., D. LORENZ, H. MUTH, A. KAUL 1978 Malignancies in German Thorotrast Patients and estimated Tissue Dose Health Physiks, 35, 127, 1978

KAUL, A. 1963 In: Radioactivity in Man, 2nd Symp. Chicago 1963

KAUL, A. 1965 Inauguraldissertation, Frankfurt/M. 1965

KAUL, A. 1969 Physikalische und biologische Probleme bei der Thorotrastapplikation, I. u. II Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin 1969

KAUL, A. u. H. MUTH 1978 Thorotrast Kinetics and Radiation Dose Rad. and Environm. Biophysiks 15, 241 - 259, 1978

LEIPERT, Th. 1933 Wiener klin. Wschr. 32, 994, 1933

PARR, R.M., H.F. LUCAS, M.C. GRIEM 1969 ANL-Report 7615, 1968-1969

PLESCH, R. 1968 Methoden der Isotopenpraxis, Darmstadt, 1968

RAJEWSKY, B. 1936 Strahlentherapie 56, 703, 1936

RIEDEL, W., R. HIRSCHBERG, A. KAUL, U. WALTER 1977/1979 Comparative Investigations on the Biokinetics of colloidal Thorium, Zirconium and Hafnium Dioxides in Animals. Vortrag Lissabon 1977 Environm. Res. 18, 127 - 139, 1979

RUNDO, J. 1957 Acta Radiol. 47, 65, 1957

WIEDEMANN, O. 1965/68 Dosimetry and Toxicity of Thorotrast In: IAEA-WHO-Meeting 1965, Technical Report IAEA 1, 1968

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines Forschungsprojektes der EURATOM und des Bundesministers für Forschung und Technologie.

Herrn Prof. Dr. Alexander KAUL möchte ich herzlich danken für die vielen Stunden der Diskussion, mit der er das Entstehen dieser Arbeit begleitet und gefördert hat.

Für die zahlreichen kleinen und großen Hilfen danke ich allen Mitarbeitern des Bereiches Biophysik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin. Mein besonderer Dank gilt den technischen Assistentinnen Frau NEELSEN, Frau SCHMIDT, Frl. WITZKE, Frl. SCHILLER, Frau BOMHOLT und den Herren FRANKE und KAUERT.

Aufrichtiger Dank gebührt auch den Mitarbeitern der wissen - schaftlichen Werkstatt am Klinikum Steglitz und deren Leiter, Herrn SCHWARZ, für die sorgfältige Fertigung des Hundephantoms und der zuvorkommenden Beratung bei dessen Planung.

Frau Prof. Dr. SCHWARTZ-PORSCHE danke ich für die freundliche und umfassende tierärztliche Beratung.

Wesentlich für das Zustandekommen dieser Arbeit war auch die Beratung und Unterstützung bei den Ganzkörpermessungen durch die Mitarbeiterinnen des Labors für natürliche und künstliche Radioaktivität des Bundesgesundheitsamtes in Berlin.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich jedoch an dieser Stelle Herrn Dr. Werner RIEDEL sagen. Er hat in großzügiger Weise seine umfassende Erfahrung als Radiochemiker und seine weitreichenden Kenntnisse in der Kolloidchemie stets in hervorragender Weise zur Verfügung gestellt.

Raimund Hirschberg

LEBENSLAUF

18. August 1951	als Sohn des Heizungsmonteurs Heinz Hirschberg und seiner Ehefrau Anni, geb. Heidrich in Wuppertal-Elberfeld geboren
6. Januar 1971	Staatsexamen als Medizinisch-technischer Assistent
15. Närz 1971	Reifeprüfung vor dem Schulkollegium beim Regierungspräsidenten in Düsseldorf
Ab Oktober 1971	Grundwehrdienst gemäß WehrPflGes
WS 1972/73	Studium der Physik an der RWTH Aachen
Ab SS 1973	Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin
März 1975	Ärztliche Vorprüfung in Berlin
März 1976	Erster Teil der Ärztlichen Prüfung in Berlin
März 1978	Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung in Berlin
April 1978 bis April 1979	Praktisches Jahr an der Augenklinik und der Chirurgischen Klinik am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität, sowie an der Medizinischen Abteilung des Behring-Krankenhauses in Berlin-Zehlendorf
Mai 1979	Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung in Berlin
14. Mai 1979	Erteilung der Approbation als Arzt
Seit 1. Juli 1979	Assistenzarzt an der Medizinischen Abteilung II mit Nephrologie und Dialyse (Leiter: Prof. Dr. K. Schaefer) am St.-Joseph-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof